

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ”

ФАКУЛЬТЕТ ЕЛЕКТРОНІКИ
КАФЕДРА ФІЗИЧНОЇ ТА БІОМЕДИЧНОЇ ЕЛЕКТРОНІКИ

Ю.В. Прокопенко, Н.Г. Іванушкіна, К.О. Іванько

**ПРИКЛАДНА БІОФІЗИКА.
БІОЕЛЕКТРИЧНІ ПРОЦЕСИ**

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ
ДЛЯ СТУДЕНТІВ НАПРЯМУ
6.050801 – МІКРО- ТА НАНОЕЛЕКТРОНІКА,
СПЕЦІАЛЬНОСТІ
8.05080102 – ФІЗИЧНА ТА БІОМЕДИЧНА ЕЛЕКТРОНІКА

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ”

ФАКУЛЬТЕТ ЕЛЕКТРОНІКИ
КАФЕДРА ФІЗИЧНОЇ ТА БІОМЕДИЧНОЇ ЕЛЕКТРОНІКИ

Ю.В. Прокопенко, Н.Г. Іванушкіна, К.О. Іванько

**ПРИКЛАДНА БІОФІЗИКА.
БІОЕЛЕКТРИЧНІ ПРОЦЕСИ**

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ВИКОНАННЯ ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ
ДЛЯ СТУДЕНТІВ НАПРЯМУ
6.050801 – МІКРО- ТА НАНОЕЛЕКТРОНІКА,
СПЕЦІАЛЬНОСТІ
8.05080102 – ФІЗИЧНА ТА БІОМЕДИЧНА ЕЛЕКТРОНІКА

Рекомендовано
Вченою радою факультету електроніки
НТУУ «КПІ»

КИЇВ - 2012

Прикладна біофізика. Біоелектричні процеси: методичні вказівки до виконання лабораторних робіт для студ. спец. “Фізична та біомедична електроніка”/ Уклад.: Ю.В. Прокопенко, Н.Г. Іванушкіна, К.О. Іванько. – К., 2012. – 75 с.

*Гриф надано Вченою радою ФЕЛ НТУУ «КПІ»
(протокол № 12 від 24.05.2012 р.)*

*Затверджено на засіданні
кафедри фізичної та біомедичної електроніки
(протокол № 22 від 16.05.2012 р.)*

Навчально-методичне видання

ПРИКЛАДНА БІОФІЗИКА. БІОЕЛЕКТРИЧНІ ПРОЦЕСИ

Методичні вказівки до виконання лабораторних робіт
для студентів напрямку 6.050801 – мікро- та наноелектроніка,
спеціальності 8.05080102 – фізична та біомедична електроніка

Укладачі: *Юрій Васильович Прокопенко*, кандидат технічних наук, доцент
Наталія Георгіївна Іванушкіна, кандидат технічних наук, доцент
Катерина Олегівна Іванько, кандидат технічних наук

Відповідальний редактор:

В.І. Тимофєєв, доктор технічних наук, професор

Рецензент:

О.С. Коваленко, доктор медичних наук, професор

За редакцією укладачів

ВСТУП

Лабораторні роботи з курсу «Прикладна біофізика. Біоелектричні процеси» призначені для надання студентам практичних навичок дослідження біоелектричних процесів, які виникають під час функціонування клітин та біологічних систем в цілому. Послідовно вивчаються особливості явищ живої природи, які відбуваються на всіх рівнях її організації, починаючи від молекулярного та клітинного, а також сучасні інформаційні технології, які використовуються при моделюванні медико-біологічних систем.

Курс базується на знаннях, набутих під час вивчення математики, спеціальних розділів фізики, фізичної хімії, біохімії, фізіології людини. В результаті виконання лабораторних робіт студенти вивчать функцію і структуру мембрани клітини, природу, механізми та основні моделі виникнення потенціалу спокою мембрани клітини, потенціалу дії мембрани клітини, виникнення позаклітинних полів при розповсюдженні потенціалів мембрани клітини. На основі теорії електричних кіл студенти побудують моделі виникнення та розповсюдження потенціалів дії біологічних мембран, за допомогою прикладного програмування проведуть обчислення основних електричних характеристик біологічних мембран.

Лабораторна робота №1

Моделювання потенціалу спокою мембрани клітини

Мета роботи: вивчення впливу іонного складу внутрішньо- та позаклітинного середовища, а також проникності мембрани на величину потенціалу спокою мембрани.

Теоретичні відомості

Клітини живих організмів оточені плазматичною мембраною завтовшки близько 6-10 нм (рис. 1.1), головна функція якої полягає в управлінні переходом речовин (іонів і молекул) в клітину і з неї. До складу мембрани входять ліпіди і білкові компоненти. Молекули ліпідів розташовані упорядковано — перпендикулярно до поверхні, у два шари, так, що полярні голівки, які мають гідрофільні властивості, спрямовані назовні, а неполярні вуглеводневі хвости, які мають гідрофобні властивості, спрямовані всередину мембрани. Ліпідний шар мембрани ефективно перешкоджає процесу вільного проходження іонів крізь мембрану.

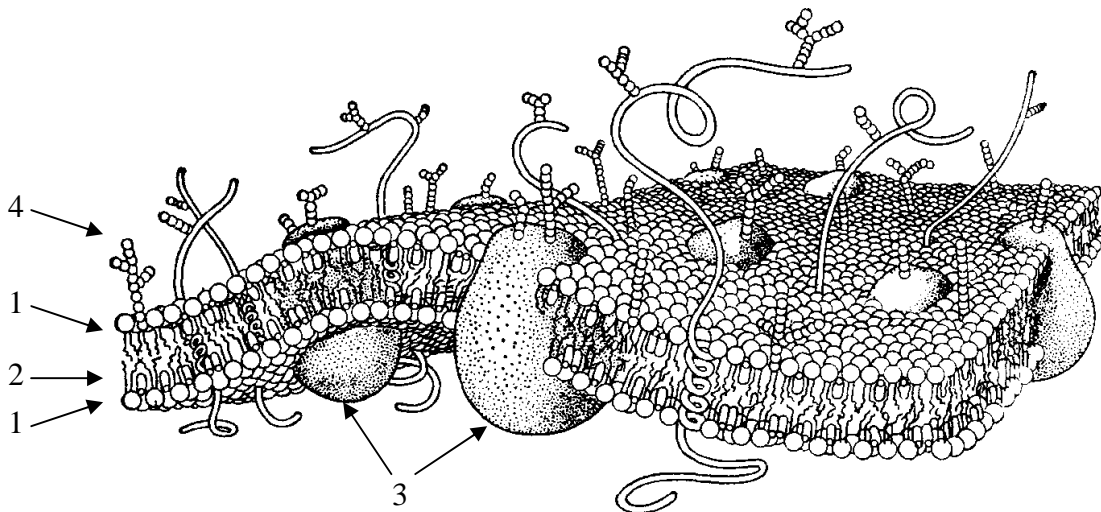


Рис. 1.1. Будова клітинної мембрани:
1 — гідрофільні голівки ліпідів, 2 — гідрофобні частини молекул ліпідів,
3 — молекули білків, 4 — молекули вуглеводів

Гідрофобні хвости утворюють внутрішню структуру мембрани, яка поводить себе, як діелектрик з відносною діелектричною проникністю $\epsilon \approx 3$ завтовшки d близько 30\AA . Оцінимо питому ємність такої структури:

$$C_m = \frac{\epsilon \epsilon_0}{d} = \frac{3 \cdot 8.85 \cdot 10^{-12}}{30 \cdot 10^{-10}} = 8.85 \cdot 10^{-3} \frac{\Phi}{\text{см}^2} = 0.885 \frac{\text{мкФ}}{\text{см}^2} \approx 1 \frac{\text{мкФ}}{\text{см}^2}$$

Отримане значення виявляється досить гарною оцінкою майже для всіх збудливих мембран.

До функцій мембранних білків входить формування каналів, завдяки яким може відбуватися обмін іонами між внутрішньо- і позаклітинним середовищем. Частина білків занурена у ліпідний шар, а деякі з них пронизують мембрану наскрізь, як, наприклад, транспортні білки, що беруть участь у перенесенні іонів натрію і калію. Вважається, що білки не закріплені в мембрані нерухомо, а мають деяку свободу переміщення.

У нерві і м'язі електрична активація пов'язана з рухом іонів натрію та калію, а також інших іонів крізь мембрану крізь іонні канали. Білки не лише полегшують проходження кожного з іонів, але й управляють його потоком, обумовлюючи вибірккову проникність мембрани.

Наявність потенціалу спокою мембрани обумовлена двома факторами:

- різною концентрацією іонів у внутрішньо- і позаклітинному середовищі;
- вибірковою проникністю мембрани для різних іонів.

У всіх збудливих клітинах концентрація внутрішньоклітинного калію набагато перевищує концентрацію калію поза клітиною, а позаклітинні концентрації натрію і хлору набагато більше їх внутрішньоклітинних концентрацій. Нерівність концентрацій іонів у внутрішньо- і позаклітинному просторі викликає дифузію іонів з області високої концентрації в область низької концентрації. Швидкість дифузії залежить від різниці концентрацій і проникності мембрани. Оскільки іони несуть електричні заряди, а мембрана характеризується певною електричною ємністю, заряди накопичуються, що приводить до виникнення різниці потенціалів на мембрані. Ця різниця потенціалів створює в товщі мембрани електричне поле, яке породжує сили, що

діють на всі заряджені частинки всередині мембрани. Таким чином, повний струм іонів крізь мембрану має дифузну і дрейфову складові. Відповідно до закону Фіка, дифузійна складова щільності струму іонів має вигляд:

$$\vec{J}_{\text{диф}} = -ZD \vec{\nabla} N,$$

де Z – заряд іона, D – коефіцієнт дифузії, N – концентрація іонів як функція координат.

Дрейфову складову щільності струму іонів можна виразити як:

$$\vec{J}_{\text{др}} = ZN \vec{v}_{\text{др}} = ZN \mu \vec{E} = -ZN \mu \vec{\nabla} \phi,$$

де $\vec{v}_{\text{др}}$ – дрейфова швидкість іонів, μ – рухливість; \vec{E} , ϕ – відповідно напруженість і потенціал електричного поля всередині мембрани.

Тоді повна щільність іонного струму крізь мембрану може бути знайдена за формулою:

$$\vec{J} = \vec{J}_{\text{диф}} + \vec{J}_{\text{др}} = -ZD \vec{\nabla} N - ZN \mu \vec{\nabla} \phi.$$

У стані термодинамічної рівноваги повний іонний струм дорівнює нулю, тому:

$$D \vec{\nabla} N + N \mu \vec{\nabla} \phi = 0.$$

Оскільки в електричному полі іони здобувають енергію $W = Z\phi$, тоді з врахуванням того, що розподіл іонів по енергіях підкоряється статистиці Максвелла-Больцмана, одержимо:

$$N = N_0 e^{-\frac{W}{kT}} = N_0 e^{-\frac{Z\phi}{kT}},$$

де N_0 – концентрація іонів за відсутності електричного поля, k – постійна Больцмана, T – температура. Використовуючи останні вирази, знайдемо градієнт концентрації іонів $\vec{\nabla} N$ через градієнт потенціалу $\vec{\nabla} \phi$:

$$\vec{\nabla} N = -\frac{Z}{kT} N_0 e^{-\frac{Z\phi}{kT}} \vec{\nabla} \phi = -\frac{ZN}{kT} \vec{\nabla} \phi.$$

Підставляючи отриманий вираз в рівняння повного струму, за умови термодинамічної рівноваги, одержимо:

$$-\frac{ZDN}{kT}\vec{\nabla}\varphi + N\mu\vec{\nabla}\varphi = 0.$$

Звідки

$$D = \mu \frac{kT}{Z} = \mu \varphi_T \frac{q}{Z}, \text{ або } \mu = \frac{D}{\varphi_T} \frac{Z}{q},$$

де $\varphi_T = kT/q$ – тепловий потенціал, q – заряд електрона. Останнє співвідношення відоме, як співвідношення Ейнштейна.

Підставляючи співвідношення Ейнштейна в рівняння для повної щільності іонного струму, одержимо:

$$\vec{J} = -ZD \left(\vec{\nabla}N + \frac{Z}{q} \frac{N}{\varphi_T} \vec{\nabla}\varphi \right).$$

Останнє рівняння називають рівнянням Нернста-Планка.

Застосуємо рівняння Нернста-Планка для одержання кількісних оцінок потенціалу мембрани на прикладі модельної задачі.

Нехай є певний об'єм, який заповнений електролітом та розділений проникною мембраною на дві частини: i та e (рис. 1.2). Припустимо, що концентрація катіона C^+ в частині i N_{Ci} перевищує його концентрацію N_{Ce} в частині e . Припустимо також, що мембрана непроникна для аніона A^- . У такій ситуації катіон C^+ буде дифундувати з області i в область e . Однак аніон A^- з області i в область e дифундувати не може.

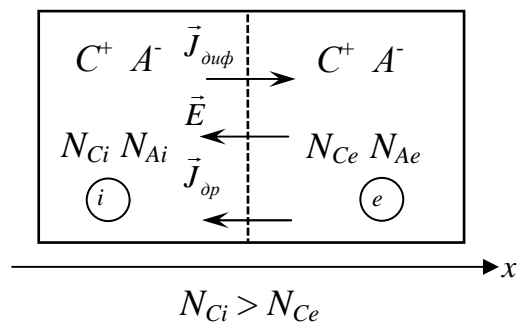


Рис. 1.2. Спрощена модель мембрани, що розділяє електроліти з різними іонними концентраціями

Дифузія веде до накопичення позитивного заряду в області e (електростатичні сили змушують цей заряд утримуватися на мембрані) та

залишає в області i надлишок негативного заряду, який завдяки електростатичним силам збирається на мембрані з лівої сторони. Це приводить до утворення електричного поля, що спрямоване від e до i та зростає за величиною пропорційно дифузії іонів C^+ з області i в область e . Зростаюче електричне поле все більш заважає дифузії, доки сумарна дифузія не припиняється зовсім і не настає стан рівноваги.

При рівновазі сила електричного поля (спрямована вліво) в точності компенсує дифузійну силу (спрямовану вправо). При цих умовах з рівняння Нернста-Планка одержуємо

$$\vec{J} = -D_c Z \left(\vec{\nabla} N_c + \frac{Z N_c}{q \Phi_T} \vec{\nabla} \Phi \right) = 0,$$

де D_c – коефіцієнт дифузії катіонів, N_c – концентрація катіонів.

Звідки

$$\vec{\nabla} N_c = -\frac{Z N_c}{q \Phi_T} \vec{\nabla} \Phi.$$

Припустимо, що всі величини змінюються тільки за напрямком x перпендикулярно до мембрани. Тоді:

$$\frac{dN_c}{dx} = -\frac{Z N_c}{q \Phi_T} \frac{d\Phi}{dx},$$

або

$$\frac{dN_c}{N_c} = -\frac{Z}{q \Phi_T} d\Phi.$$

Інтегруючи по товщині мембрани від області i до області e , одержимо:

$$\int_{N_{Ci}}^{N_{Ce}} \frac{dN_c}{N_c} = -\frac{Z}{q \Phi_T} \int_{\Phi_i}^{\Phi_e} d\Phi$$

або

$$\ln \frac{N_{Ce}}{N_{Ci}} = -\frac{Z}{q \Phi_T} (\Phi_e - \Phi_i).$$

Для біологічних клітин потенціал мембрани прийнято визначати як різницю внутрішнього та зовнішнього потенціалів. Отже, різниця потенціалів на мембрані U_m дорівнює:

$$U_m = \varphi_i - \varphi_e = \varphi_r \frac{q}{Z} \ln \frac{N_{ce}}{N_{ci}}.$$

Отримане значення потенціалу мембрани називають потенціалом Нернста. Його можна інтерпретувати як потенціал, при якому іон сорту C перебуває в рівновазі з діючою на нього дифузійною силою.

Для того, щоб підкреслити, що отриманий вираз для потенціалу Нернста відповідає катіонам, перепишемо останнє рівняння у вигляді

$$U_C = \varphi_r \frac{q}{|Z|} \ln \frac{N_{ce}}{N_{ci}}. \quad (1.1)$$

Аналогічно можна розв'язати рівняння Нернста-Планка, якщо припустити, що мембрана проникна для аніонів A^- , але непроникна для катіона C^+ . При цьому, враховуючи, що для аніонів $Z < 0$, одержимо

$$U_A = \varphi_r \frac{q}{|Z|} \ln \frac{N_{Ai}}{N_{Ae}}, \quad (1.2)$$

де N_{Ai} – концентрація аніонів в області i , N_{Ae} – концентрація аніонів в області e .

Не слід ототожнювати потенціали Нернста з потенціалом на мембрані U_m . Вони збігаються лише в розглянутій модельній задачі. У реальних клітинах потенціал мембрани є зваженою сумою потенціалів Нернста для різних іонів. Вагові коефіцієнти в цій сумі залежать від того, наскільки мембрана здатна пропускати через себе даний сорт іонів. Якщо потенціал на мембрані близький до потенціалу Нернста для якогось типу іонів, то це означає, що для даних іонів дрейфові сили врівноважують дифузійні. А якщо ні, то дифузійні й дрейфові сили не врівноважені й рівновага в системі досягається тільки за рахунок того, що мембрана виявляється непроникною (точніше слабо проникною) для даного сорту іонів.

Для врахування впливу кінцевих проникностей мембрани для різних сортів іонів на потенціал мембрани необхідно розв'язати рівняння Нернста-

Планка з урахуванням процесів у мембрані. Однак труднощі застосування рівняння Нернста-Планка до біологічних мембран полягають у тому, що зміни величин N або ϕ усередині мембрани невідомі й залежать від існуючих просторових електричних зарядів. Однак оскільки мембрана тонка, у якості прийнятного наближення можна обрати лінійний закон зміни потенціалу ϕ всередині мембрани (тобто вважати, що напруженість електричного поля постійна вздовж мембрани) (рис. 1.3). Це припущення було використано Голдманом, щоб проінтегрувати рівняння Нернста-Планка.

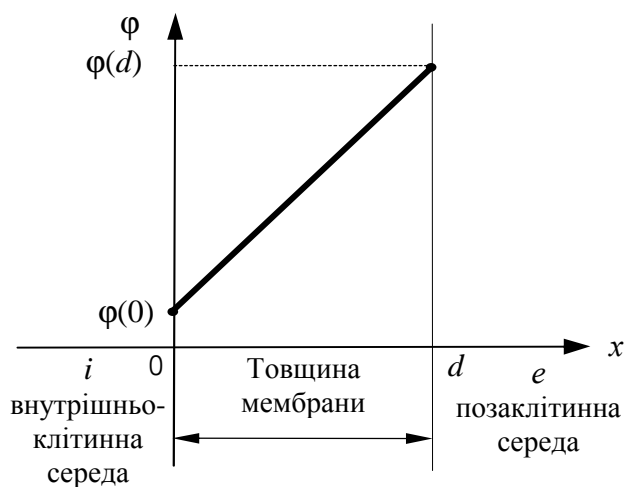


Рис. 1.3. Лінійний закон зміни потенціалу всередині мембрани

В одновимірному випадку:

$$\frac{d\phi}{dx} = \frac{\phi(d) - \phi(0)}{d} = -\frac{U_m}{d}.$$

Враховуючи останнє співвідношення, проведемо аналіз для одного виду іонів, наприклад, іонів калію. Рівняння Нернста-Планка в цьому випадку буде мати вигляд

$$J_K = -D_K q \left(\frac{dN_K}{dx} - \frac{N_K}{\phi_T} \frac{U_m}{d} \right),$$

або

$$\frac{dN_K}{dx} = -\frac{J_K}{D_K q} + \frac{N_K}{\phi_T} \frac{U_m}{d},$$

звідки

$$\frac{dN_K}{-\frac{J_K}{D_K q} + \frac{N_K U_m}{\Phi_T d}} = dx.$$

Розглядаючи стаціонарний процес, при якому $J_K = \text{const}$, проведемо інтегрування останнього виразу від $x = 0$ до $x = d$. Одержимо:

$$\frac{\Phi_T d}{U_m} \ln \left(\frac{\frac{U_m}{\Phi_T d} N_K(d) - \frac{J_K}{D_K q}}{\frac{U_m}{\Phi_T d} N_K(0) - \frac{J_K}{D_K q}} \right) = d$$

Знаходимо рішення відносно J_K :

$$J_K = \frac{q D_K U_m}{\Phi_T d} \frac{N_K(d) - N_K(0) e^{\frac{U_m}{\Phi_T}}}{1 - e^{\frac{U_m}{\Phi_T}}}.$$

В останньому рівнянні під $N_K(d)$ і $N_K(0)$ розуміють внутрішньомембранні концентрації. Вони пов'язані з концентрацією калію в загальному об'ємному середовищі за допомогою коефіцієнту пропускання β_K . Припустимо, що коефіцієнти β_K на обох поверхнях розділу однакові. Тоді

$$N_K(d) = \beta_K [K]_e, \quad N_K(0) = \beta_K [K]_i,$$

де $[K]_i$, $[K]_e$ – внутрішньо- та позаклітинна концентрації іонів калію.

Визначимо проникність мембрани для калію p_K як:

$$p_K = \frac{D_K \beta_K}{d}.$$

Тоді рівняння для щільності струму іонів калію через мембрану отримає вигляд:

$$J_K = q p_K \frac{U_m}{\Phi_T} \frac{[K]_e - [K]_i e^{\frac{U_m}{\Phi_T}}}{1 - e^{\frac{U_m}{\Phi_T}}}.$$

Аналогічні вирази можна одержати для J_{Na} , J_{Cl} – щільностей струмів іонів натрію та хлору. Повна щільність іонного струму дорівнює сумі окремих іонних компонентів $J = J_K + J_{Na} + J_{Cl}$.

Підставляючи вирази для кожної іонної компоненти, отримаємо:

$$J = q \frac{U_m}{\Phi_r} \frac{p_K[K]_e + p_{Na}[Na]_e + p_{Cl}[Cl]_i - (p_K[K]_i + p_{Na}[Na]_i + p_{Cl}[Cl]_e) \cdot e^{\frac{U_m}{\Phi_r}}}{1 - e^{\frac{U_m}{\Phi_r}}},$$

де $[Na]_i$, $[Na]_e$ – внутрішньо- та позаклітинна концентрації іонів натрію, а $[Cl]_i$, $[Cl]_e$ – внутрішньо- та позаклітинна концентрації іонів хлору.

У загальному випадку біологічна мембрана не може бути в рівновазі для всіх іонів. Якщо обчислити потенціали Нернста для іонів K^+ , Na^+ , Cl^- за умови їх звичайних концентрацій, то отримані величини виявляються різними. Таким чином, жоден мембранний потенціал Нернста не може одночасно врівноважити всі іони. Мембранний потенціал спокою може бути знайдений з умови рівноваги $J = 0$. Отже

$$p_K[K]_e + p_{Na}[Na]_e + p_{Cl}[Cl]_i - (p_K[K]_i + p_{Na}[Na]_i + p_{Cl}[Cl]_e) \cdot e^{\frac{U_m}{\Phi_r}} = 0.$$

Звідки

$$U_m = \Phi_r \ln \left[\frac{p_K[K]_e + p_{Na}[Na]_e + p_{Cl}[Cl]_i}{p_K[K]_i + p_{Na}[Na]_i + p_{Cl}[Cl]_e} \right]. \quad (1.3)$$

Це рівняння називається рівнянням Голдмана. З рівняння Голдмана випливає, що мембранний потенціал не залежить від абсолютних значень проникностей мембрани для різних іонів, а залежить тільки від їх співвідношення $p_K : p_{Na} : p_{Cl}$.

З рівняння Голдмана можна зробити висновок, що якщо мембрана проникна тільки для одного виду іонів (наприклад, $p_K \gg p_{Na}$ і $p_K \gg p_{Cl}$), тоді мембранний потенціал дорівнює потенціалу Нернста для того виду іонів, для якого проникна мембрана (наприклад, іонів K^+).

З рівняння для повного іонного струму випливає, що зв'язок між струмом і мембранним потенціалом є сильно нелінійним. Тому диференціальна провідність мембрани $G_{diff} = dJ/dU_m$ не є постійною та відрізняється від статичної провідності $G_{cm} = J/U_m$.

У створенні потенціалу спокою вплив іона хлору в порівнянні з впливом іона калію є другорядним. Це пов'язане з тим, що внутрішньоклітинна

концентрація хлору дуже мала та при малому притоку або відтоку іонів зазнає більших відносних змін. Отже, можна чекати, що рух іонів хлору буде приводити його концентрації по обидві сторони мембрани до практично фіксованих відношень концентрацій іона калію, тобто буде спрямований на вирівнювання потенціалів Нернста. Тому в багатьох практичних задачах можна припустити, що іони хлору перебувають у рівновазі або відсутні. У цьому випадку:

$$U_m \approx \varphi_r \ln \frac{[K]_e + \alpha[Na]_e}{[K]_i + \alpha[Na]_i}, \quad (1.4)$$

де $\alpha = \frac{P_{Na}}{P_K}$.

Припущення про наявність незалежних провідних іонних каналів дозволяє побудувати схемотехнічну модель мембрани, відому як модель паралельних провідностей (рис. 1.4). Кожна з ланок електричного ланцюга відображає внесок одного виду іонів у загальний мембранний струм.

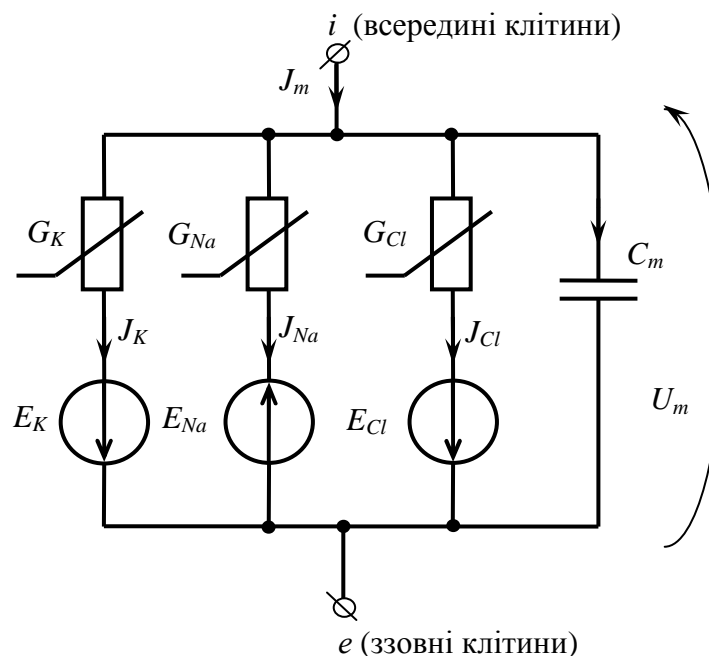


Рис. 1.4. Модель паралельних провідностей для мембрани клітини з незалежними провідними каналами для іонів K^+ , Na^+ , Cl^- .

Джерела напруги еквівалентної схеми мембрани моделюють потенціали Нернста для кожного типу іонів. Їх електрорушійна сила (ЕРС) визначається за формулою Нернста:

$$\begin{aligned} E_K &= -\phi_r \ln \frac{[K]_e}{[K]_i} \\ E_{Na} &= \phi_r \ln \frac{[Na]_e}{[Na]_i} \\ E_{Cl} &= -\phi_r \ln \frac{[Cl]_i}{[Cl]_e} \end{aligned} \quad (1.5)$$

Різні полярності джерел напруги відображають той факт, що потенціали Нернста для калію та хлору є від'ємними, а потенціал Нернста для натрію – додатнім.

Якщо потенціал мембрани дорівнює U_m , то результуюча рушійна сила для калію буде дорівнювати $U_m + E_K$, що відповідає відхиленню від стану рівноваги. Тоді щільність калієвого струму J_K дорівнює $J_K = G_K(U_m + E_K)$, де G_K – калієва провідність.

Якщо напруга на мембрані U_m від'ємна за величиною та $|U_m| < E_K$, то спрямовані назовні дифузійні сили не повністю врівноважуються електричним полем. У результаті виникає некомпенсований потік калію назовні.

Аналогічно для іона хлору одержимо: $J_{Cl} = G_{Cl}(U_m + E_{Cl})$. Якщо $U_m < 0$ і $|U_m| < E_{Cl}$, то дифузія хлору не врівноважується повністю й виникає некомпенсований потік іонів, що спрямований всередину клітини. Оскільки цей потік складається з іонів з від'ємним зарядом, він створює електричний струм, спрямований назовні.

Для іона натрію маємо: $J_{Na} = G_{Na}(U_m - E_{Na})$.

Останньою складовою мембранного струму є ємнісний струм (струм зміщення): $J_C = C_m(dU_m/dt)$. Тоді повний мембранний струм дорівнює:

$$J = G_K(U_m + E_K) + G_{Na}(U_m - E_{Na}) + G_{Cl}(U_m + E_{Cl}) + C_m \frac{dU_m}{dt}.$$

При рівновазі $J = 0$ та $\frac{dU_m}{dt} = 0$. Звідки:

$$U_m = \frac{G_{Na}E_{Na} - G_K E_K - G_{Cl}E_{Cl}}{G_{Na} + G_K + G_{Cl}}. \quad (1.6)$$

Це рівняння відоме як рівняння паралельних провідностей (порівняйте його з рівнянням Голдмана). Відповідно до нього U_m є зваженим середнім величин E_K , E_{Na} , E_{Cl} , що залежить від відносних провідностей. Цей вираз є вірним тільки для стаціонарних умов.

Оскільки роль іонів калію і натрію при протіканні біоелектричних процесів є першорядною, то в багатьох практичних задачах вплив інших іонів враховується введенням у модель паралельних провідностей єдиної ланки, що складається із джерела напруги E_l і провідності G_l (рис. 1.5). Ця ж ланка враховує струми витоку через мембрану.

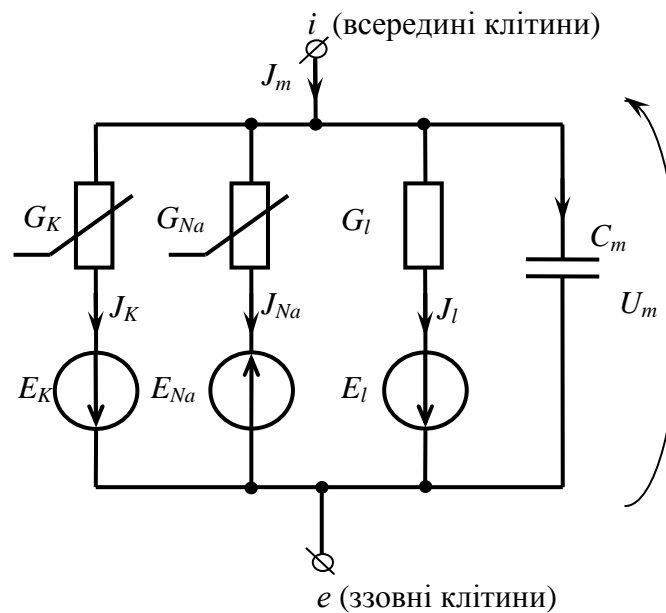


Рис. 1.5. Модель паралельних провідностей для мембрани клітини з незалежними провідними каналами для іонів K^+ , Na^+

Потенціал на мембрані для схеми, наведеної на рис. 1.5, розраховується за формулою:

$$U_m = \frac{G_{Na}E_{Na} - G_K E_K - G_l E_l}{G_{Na} + G_K + G_l}. \quad (1.7)$$

Робоче завдання

1. Для заданих у таблиці 1.1 внутрішньо- та позаклітинних концентрацій іонів, а також відносних проникностей іонів розрахувати потенціали Нернста для іонів калію та натрію за формулою (1.1) і потенціал мембрани за формулою Голдмана (1.3).

2. Знайти таку концентрацію іонів хлору всередині клітини, при якій іон хлору перебуває в рівновазі. При цьому потенціал Нернста для іонів хлору повинен дорівнювати потенціалу на мембрані. Для знайденого значення внутрішньоклітинної концентрації хлору знайти потенціал мембрани за формулою Голдмана (1.3). Порівняти його з результатом, отриманим за формулою (1.4).

3. Розрахувати та побудувати графічно залежність мембранного потенціалу, розрахованого за формулою Голдмана (1.4) та потенціалу Нернста для калію від концентрації іонів калію всередині клітини. Межі зміни внутрішньоклітинної концентрації іонів калію: $[K]_e \dots 2[K]_i$. Значення $[K]_e$ та $[K]_i$ наведені у таблиці 1.1.

4. Розрахувати та побудувати графічно залежність мембранного потенціалу, розрахованого за формулою Голдмана (1.4), та потенціалу Нернста для натрію від концентрації іонів натрію поза клітиною. Межі зміни позаклітинної концентрації іонів натрію: $[Na]_i \dots 2[Na]_e$. Значення $[Na]_i$ і $[Na]_e$ наведені у таблиці 1.1.

5. Розрахувати та побудувати графічно залежність мембранного потенціалу, розрахованого за формулою Голдмана (1.4), від відношення проникностей іонів калію та натрію. Межі зміни відносних проникностей іонів калію й натрію: 0.01...100.

6. Для заданих внутрішньо- і позаклітинних концентрацій іонів, а також для розрахованої в пункті 2 напруги на мембрані ідентифікувати параметри моделі паралельних провідностей. Для цього потрібно задати значення G_K , G_{Na} ,

G_L , прийнявши, що їх відношення дорівнює відношенню проникностей, та знайти напругу джерела E_L .

7. Використовуючи модель паралельних провідностей з параметрами, ідентифікованими в пункті 6, розрахувати та побудувати графічно залежність мембранного потенціалу, розрахованого за формулою паралельних провідностей (1.7) від концентрації іонів калію всередині клітини. Порівняти результати з залежностями, отриманими в пункті 3.

8. Розрахувати та побудувати графічно залежність мембранного потенціалу, розрахованого за формулою паралельних провідностей (1.7), від концентрації іонів натрію поза клітиною. Порівняти результати з залежностями, отриманими в пункті 4.

9. Розрахувати та побудувати графічно залежність мембранного потенціалу, розрахованого за формулою паралельних провідностей (1.7), від відношення провідностей іонів калію й натрію. Порівняти результати з залежностями, отриманими в пункті 5.

Таблиця 1.1. Варіанти завдань

Варіант	$[K]_i$, мМоль/л	$[K]_e$, мМоль/л	$[Na]_i$, мМоль/л	$[Na]_e$, мМоль/л	$[Cl]_i$, мМоль/л	$[Cl]_e$, мМоль/л	$P_K : P_{Na} : P_{Cl}$
1	400	50	10	500	40	600	1:0,01:0,5
2	130	2	4	120	1,4	90	1:0,008:0,45
3	200	30	8	400	10	350	1:0,01:0,4
4	180	5	4	160	8	280	1:0,006:0,55
5	350	30	6	400	30	450	1:0,004:0,6
6	160	3	7	220	2	120	1:0,006:0,35
7	280	20	10	320	6	310	1:0,007:0,5
8	220	8	3	140	12	320	1:0,015:0,55
9	300	15	10	450	20	400	1:0,009:0,3

Контрольні запитання

1. Яким є іонний склад всередині і поза клітиною?
2. Поясніть явище селективної проникності біомембран.
3. Який вигляд має співвідношення для іонів калію у м'язових та нервових клітинах між внутрішньоклітинною концентрацією $[K]_i$ та позаклітинною концентрацією $[K]_e$?
4. Який вигляд має співвідношення для іонів натрію у м'язових та нервових клітинах між внутрішньоклітинною концентрацією $[Na]_i$ та позаклітинною концентрацією $[Na]_e$?
5. Наведіть вираз, який описує закон Фіка для пасивного транспорту речовини через мембрану.
6. Наведіть електродифузійне рівняння Нернста-Планка.
7. Дайте визначення потенціалу Нернста.
8. Наведіть рівняння Голдмана.
9. Поясніть природу потенціалу спокою. Від яких факторів він залежить?
10. Як зміниться потенціал спокою мембрани клітини, якщо
 - внутрішньоклітинна концентрація для іонів $[Na]_i$ збільшиться (зменшиться);
 - позаклітинна концентрація для іонів $[Na]_e$ збільшиться (зменшиться);
 - внутрішньоклітинна концентрація для іонів $[K]_i$ збільшиться (зменшиться);
 - позаклітинна концентрація для іонів $[K]_e$ збільшиться (зменшиться);
 - внутрішньоклітинна концентрація для іонів $[Cl]_i$ збільшиться (зменшиться);
 - позаклітинна концентрація для іонів $[Cl]_e$ збільшиться (зменшиться);
 - проникність для іонів K збільшиться (зменшиться);
 - проникність для іонів Na збільшиться (зменшиться)?
11. За якими рівняннями визначається величина потенціалу спокою?
12. Модель паралельних провідностей.
13. Наведіть рівняння паралельних провідностей.

Лабораторна робота №2

Моделювання потенціалу дії біологічної мембрани

Мета роботи: вивчення основних механізмів та біофізичних процесів виникнення потенціалу дії біологічної мембрани.

Теоретичні відомості

Мембранний потенціал в довільний момент часу можна представити наступним чином

$$U_m(t) = U_{m0} + u_m(t), \quad (2.1)$$

де $u_m(t)$ – змінна складова мембранного потенціалу, U_{m0} – потенціал спокою, що визначається з моделі паралельних провідностей як

$$U_{m0} = \frac{-G_{K0}E_K + G_{Na0}E_{Na} - G_lE_l}{G_{K0} + G_{Na0} + G_l}, \quad (2.2)$$

де G_{K0} , G_{Na0} – провідності для іонів калію та натрію в стані спокою,

$E_K = -\phi_T \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}$, $E_{Na} = \phi_T \ln \frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}$ – електрорушійна сила (ЕРС) джерел, що

моделюють потенціал Нернста для калію та натрію, G_l – провідність витоку через мембрану, E_l – електрорушійна сила джерела, що моделює потенціал Нернста для іонів хлору, процеси витоку та інші фактори, які впливають на потенціал мембрани в стані спокою. Величину E_l на практиці обирають так, щоб при заданій провідності G_l потенціал спокою дорівнював заданій величині U_{m0} .

Під час протікання крізь мембрану деполяризуючого струму I_d , як впливає з моделі паралельних провідностей, змінна складова мембранного потенціалу повинна задовольняти диференційному рівнянню

$$\frac{du_m}{dt} = \frac{1}{C_m} (-I_K(u_m, t) - I_{Na}(u_m, t) - I_l + I_d), \quad (2.3)$$

де $I_K(u_m, t) = G_K(u_m, t)(U_{m0} + u_m + E_K)$ – часова залежність калієвого струму,

$I_{Na}(u_m, t) = G_{Na}(u_m, t)(U_{m0} + u_m - E_{Na})$ – часова залежність натрієвого струму,

$I_l = G_l(U_{m0} + u_m + E_l)$ – струм витоку через мембрану,

$$I_d = \begin{cases} I_{d0}, & 0 < t < T_d \\ 0, & t \geq T_d \end{cases} \text{ – струм деполяризації,}$$

T_d – тривалість дії деполяризуючого струму.

Калієва і натрієва провідності, $G_K(u_m, t)$ та $G_{Na}(u_m, t)$, при деполяризації мембрани описуються рівняннями Ходжкіна-Хакслі:

$$G_K(u_m, t) = G_{K\max} n^4(u_m, t), \quad (2.4)$$

$$G_{Na}(u_m, t) = G_{Na\max} m^3(u_m, t) h(u_m, t) \quad (2.5)$$

де $G_{K\max}$ – провідність мембрани для іонів калію у випадку, коли всі калієві канали мембрани знаходяться у відкритому стані, n – функція активації калієвих каналів, $G_{Na\max}$ – провідність мембрани для іонів натрію у випадку, коли всі натрієві канали мембрани знаходяться у відкритому стані, m – функція активації натрієвих каналів, h – функція інактивації натрієвих каналів.

Функції активації та інактивації мають сенс ймовірності того, що субодиниця іонного каналу знаходиться у відкритому стані. Вони є розв'язками диференціальних рівнянь:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}, \quad (2.6)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}, \quad (2.7)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}, \quad (2.8)$$

де $\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$ – час релаксації активації калієвих каналів;

$\alpha_n = \frac{10(0.01 - u_m)}{\exp\left(\frac{0.01 - u_m}{0.01}\right) - 1}$ – швидкість переходу активаційних субодиниць

калієвих каналів з закритого стану у відкритий;

$\beta_n = 125 \exp\left(-\frac{u_m}{0.08}\right)$ – швидкість переходу активаційних субодиниць калієвих каналів з відкритого стану у закритий;

$$n_\infty = \alpha_n \tau_n ;$$

$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$ – час релаксації активації натрієвих каналів;

$\alpha_m = \frac{100(0.025 - u_m)}{\exp\left(\frac{0.025 - u_m}{0.01}\right) - 1}$ – швидкість переходу активаційних субодиниць натрієвих каналів з закритого стану у відкритий;

натрієвих каналів з закритого стану у відкритий;

$\beta_m = 4 \cdot 10^3 \exp\left(-\frac{u_m}{0.018}\right)$ – швидкість переходу активаційних субодиниць натрієвих каналів з відкритого стану у закритий;

натрієвих каналів з відкритого стану у закритий;

$$m_\infty = \alpha_m \tau_m ;$$

$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$ – час релаксації інактивації натрієвих каналів;

$\alpha_h = 70 \exp\left(-\frac{u_m}{0.002}\right)$ – швидкість переходу інактиваційних субодиниць натрієвих каналів з закритого стану у відкритий;

натрієвих каналів з закритого стану у відкритий;

$\beta_h = \frac{10^3}{\exp\left(\frac{0.03 - u_m}{0.01}\right) + 1}$ – швидкість переходу інактиваційних субодиниць натрієвих каналів з відкритого стану в закритий;

натрієвих каналів з відкритого стану в закритий;

$$h_\infty = \alpha_h \tau_h .$$

Якщо вважати, що до впливу деполяризуючого стимулу мембрана знаходилась в стані спокою, то змінна складова мембранного потенціалу повинна задовольняти початковій умові:

$$u_m(0) = 0. \quad (2.9)$$

Припустимо, що n_0 – це ймовірність того, що активаційна субодиниця калієвого каналу в стані спокою знаходиться у відкритому стані. Тоді

$$n(0) = n_0. \quad (2.10)$$

Аналогічно, нехай m_0 і h_0 – ймовірності того, що активаційна субодинаця та інактивувальна субодинаця натрієвого каналу в стані спокою знаходяться у відкритому стані. Тоді

$$m(0) = m_0, \quad (2.11)$$

$$h(0) = h_0. \quad (2.12)$$

Значення n_0 , m_0 та h_0 можуть бути знайдені як n_∞ , m_∞ та h_∞ для $u_m = 0$. Знаючи n_0 , m_0 та h_0 , з рівнянь (2.4) та (2.5) можна знайти максимальні провідності мембрани для калію та натрію:

$$G_{K \max} = \frac{G_{K0}}{n_0^4}, \quad (2.13)$$

$$G_{Na \max} = \frac{G_{Na0}}{m_0^3 h_0}. \quad (2.14)$$

Рівняння (2.3), (2.6)-(2.12) складають задачу Коші відносно функцій $u_m(t)$, n , m та h . Дана задача Коші може бути подана у вигляді:

$$\begin{aligned} \frac{du_m}{dt} &= f_1(u_m, n, m, h, t); \\ \frac{dn}{dt} &= f_2(u_m, n, m, h, t); \\ \frac{dm}{dt} &= f_3(u_m, n, m, h, t); \\ \frac{dh}{dt} &= f_4(u_m, n, m, h, t), \end{aligned} \quad (2.15)$$

де функції f_1 , f_2 , f_3 , f_4 визначаються з рівнянь (2.3), (2.6)-(2.8), а початкові умови з (2.9)-(2.12).

Задача Коші (2.15), (2.9)-(2.12) є системою жорстких диференціальних рівнянь. Тому для її розв'язку необхідно використовувати неявні методи інтегрування. У випадку використання методів предиктор-коректор, аби уникнути переповнення розрядної сітки комп'ютера, не варто обирати крок Δt на початковому відрізку інтегрування надто великим. Початкову величину Δt

потрібно обирати як $\Delta t < \frac{t_{end}}{10}$, де t_{end} – задане кінцеве значення часу інтегрування задачі Коші.

В якості спрощеного, проте, більш грубого розв'язання задачі Коші можна використовувати наступний прийом. Припустимо, що швидкості переходів активаційних (інактиваційних) субодиниць іонних каналів з закритого стану у відкритий і навпаки змінюються слабо в межах кроку інтегрування. Тоді час релаксації τ_n , τ_m , τ_h та значення n_∞ , m_∞ , h_∞ можна вважати слабо змінними. Приймаючи їх константами, які залежать лише від напруги і не залежать від часу, рівняння (2.6)-(2.8) можна розв'язати явним способом. Тоді

$$n(u_m, t) = n_\infty - (n_\infty - n_0)e^{-\frac{t}{\tau_n}}; \quad (2.16)$$

$$m(u_m, t) = m_\infty - (m_\infty - m_0)e^{-\frac{t}{\tau_m}}; \quad (2.17)$$

$$h(u_m, t) = h_\infty - (h_\infty - h_0)e^{-\frac{t}{\tau_h}}. \quad (2.18)$$

В цьому випадку задача (2.15), (2.9)-(2.12) зводиться до задачі Коші з одним диференціальним рівнянням:

$$\frac{du_m}{dt} = f_1(u_m, t); \quad (2.19)$$

$$u_m(0) = u_{m0} = 0.$$

Величину E_l визначають з (2.2). Величини G_{Kmax} , G_{Namax} знаходять з рівнянь (2.13) і (2.14) з врахуванням того, що n_0 , m_0 та h_0 є усталеними значеннями функцій активації та інактивації n_∞ , m_∞ та h_∞ для $u_m = 0$.

Після виникнення потенціалу дії слідує період, під час якого мембрана не може бути повторно збуджена, тобто спостерігається стан так званої абсолютної рефрактерності. Після деякого періоду часу відновлюється можливість повторно викликати потенціал дії, але для цього потрібно подавати аномально великий стимул. Цей період часу характеризується станом відносної рефрактерності. Наявність обох станів можна пояснити на основі поведінки функції інактивації натрієвих каналів h . Після виникнення потенціалу дії h

зменшується до дуже низького значення. Цей низький рівень h не дає знову виникнути збудженню. Для повернення до нормального або майже нормального рівня має пройти якийсь час. Також необхідно, щоб значення функції активації калієвих каналів n встигло знизитися, оскільки для виникнення збудження необхідним є виконання умови: $|I_{Na}| > |I_K|$. При виконанні цієї умови загальний потік катіонів всередину клітини викликає збільшення потенціалу U_m і запускає регенеративний процес, який характеризує фазу наростання потенціалу дії (тобто, зростання U_m викликає зростання G_{Na} , що в свою чергу веде до подальшого збільшення U_m і т.д.)

Експериментальні дослідження показали, що збудження мембрани може виникнути після закінчення тривалої гіперполяризації. Оскільки при гіперполяризації мембрани електрод у зовнішньому середовищі є анодом, то це явище називають збудженням клітини анодним розмиканням. Наявність такого ефекту можна пояснити наступним чином. Безпосередньо перед зняттям гіперполяризації рівень h є підвищеним, в той час як рівні m і n є пониженими. Проте після відновлення нормального U_m функція активації натрієвих каналів m швидко відновлює своє значення, оскільки час релаксації активації натрієвих каналів τ_m є дуже малим. Отже, в результаті того, що $\tau_m \ll \tau_n, \tau_h$, виникає стан зі знизеним значенням n , нормальним значенням m і підвищеним значенням h . Таке поєднання трьох параметрів створює умову, за якої $|I_{Na}| > |I_K|$, в результаті чого можливим стає виникнення збудження. Виникнення такого збудження спостерігається при використанні позаклітинних електродів. В цьому випадку мембрана під анодом під час стимуляції гіперполяризується. З такою процедурою стимуляції пов'язана назва цього явища: збудження анодним розмиканням.

У зв'язку з наявністю потоку натрію в клітину і в спокої, і під час виникнення потенціалу дії, а також потоку калію назовні при цих же умовах, можна було б очікувати, що через деякий час внутрішньо- і позаклітинне середовища досягнуть доннановської рівноваги і збудливість зникне. Це сталося б, якби не існувало процесу, який переміщує іони в зворотному напрямку. Оскільки описаний вище рух іонів спрямований за їх

електрохімічним градієнтом, рух у зворотному напрямку вимагає витрат енергії. Наприклад, при перенесенні натрію з клітини необхідно подолати як спрямоване всередину електричне поле, так і спрямовану всередину дифузійну силу. Енергія, яка приводить в дію цей процес, компенсує витрати енергії в спокої та під час розповсюдження потенціалу дії, так як вона відновлює і ефективно підтримує електрохімічні градієнти, що відповідають за виникнення потенціалу дії. Ця енергія забезпечується активним перенесенням іонів або іонним насосом (*K-Na* насосом) і є енергією метаболізму, так що енергія, яка надходить з їжею, перетворюється в елементарні струми активних іонів.

Таблиця 2.1. Варіанти завдань

Параметр	№ варіанта								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$C_m, 10^{-9} \text{ Ф}$	10	30	60	40	50	12	35	45	15
$I_{d0}, 10^{-6} \text{ А}$	3	8	30	10	9	9	8	15	9
$T_d, 10^{-3} \text{ с}$	0,04	0,05	0,07	0,06	0,06	0,04	0,05	0,07	0,05
$U_{m0}, 10^{-3} \text{ В}$	-75	-80	-78	-55	-70	-73	-50	-65	-85
$[K]_i, 10^{-3} \text{ Моль/л}$	350	300	450	260	150	250	150	315	450
$[K]_e, 10^{-3} \text{ Моль/л}$	15	10	20	30	10	18	10	25	20
$[Na]_i, 10^{-3} \text{ Моль/л}$	30	20	30	50	60	50	25	20	50
$[Na]_e, 10^{-3} \text{ Моль/л}$	250	350	200	450	250	300	120	250	500
$G_{K0}, 10^{-5} \text{ См}$	0,4	1,3	6	1,5	1,6	0,8	1,4	1,7	0,7
$G_{Na0}, 10^{-7} \text{ См}$	1,5	3	3,5	4	4,3	1,5	3,5	5	1,5
$G_l, 10^{-5} \text{ См}$	0,6	1,7	5	2	2	2,2	1,4	1,3	1,1
$t_{end}, 10^{-3} \text{ с}$	60	70	70	50	60	125	50	50	100
Відносна похибка розв'язку ϵ	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}

Робоче завдання

1. На відрізку $[0, t_{end}]$, використовуючи рівняння (2.4), (2.5), (2.16)-(2.18), побудувати залежності $G_K(t)$ та $G_{Na}(t)$ при фіксованих потенціалах $u_m = 80, 90, 100 \text{ мВ}$.
2. На відрізку $[0, t_{end}]$ отримати розв'язок задачі Коші (2.15), (2.9)-(2.12) відносно $u_m(t)$.
3. Для вихідних даних, вибраних у відповідності з варіантом завдання, побудувати залежності $U_m(t)$, $G_K(t)$, $G_{Na}(t)$, $I_K(t)$, $I_{Na}(t)$ та сумарний іонний

струм мембрани $I_m(t) = I_K(t) + I_{Na}(t) + I_l(t)$ при виникненні потенціалу дії під впливом деполяризуючого стимулюючого імпульсу. Приклади залежностей показані на рис. 2.1-2.3.

4. Знайти порогове значення деполяризуючого струму $I_{dпор}$. Для цього при фіксованому T_d , змінюючи I_{d0} , знайти таке мінімальне значення деполяризуючого струму, при якому потенціал дії ще виникає. Змінюючи T_d , встановити зв'язок $I_{dпор}$ з T_d . Побудувати залежність $I_{dпор}$ як функцію від T_d . Знайти значення реобазиса.
5. Знайти мінімальний час періоду рефрактерності мембрани. Для цього подати на мембрану два деполяризуючих імпульси з амплітудою вище порогової. Змінюючи період подавання стимулюючих імпульсів, знайти найменший період, при якому мембрана генерує два потенціали дії (рис. 2.4-2.6).
6. Побудувати залежності $U_m(t)$, $G_K(t)$, $G_{Na}(t)$, $I_K(t)$, $I_{Na}(t)$ та $I_m(t)$ при збудженні мембрани анодним розмиканням. Для цього змінити полярність стимулюючого струму I_{d0} та, змінюючи тривалість стимулюючого імпульсу, досягнути виникнення потенціалу дії (рис. 2.7-2.9).

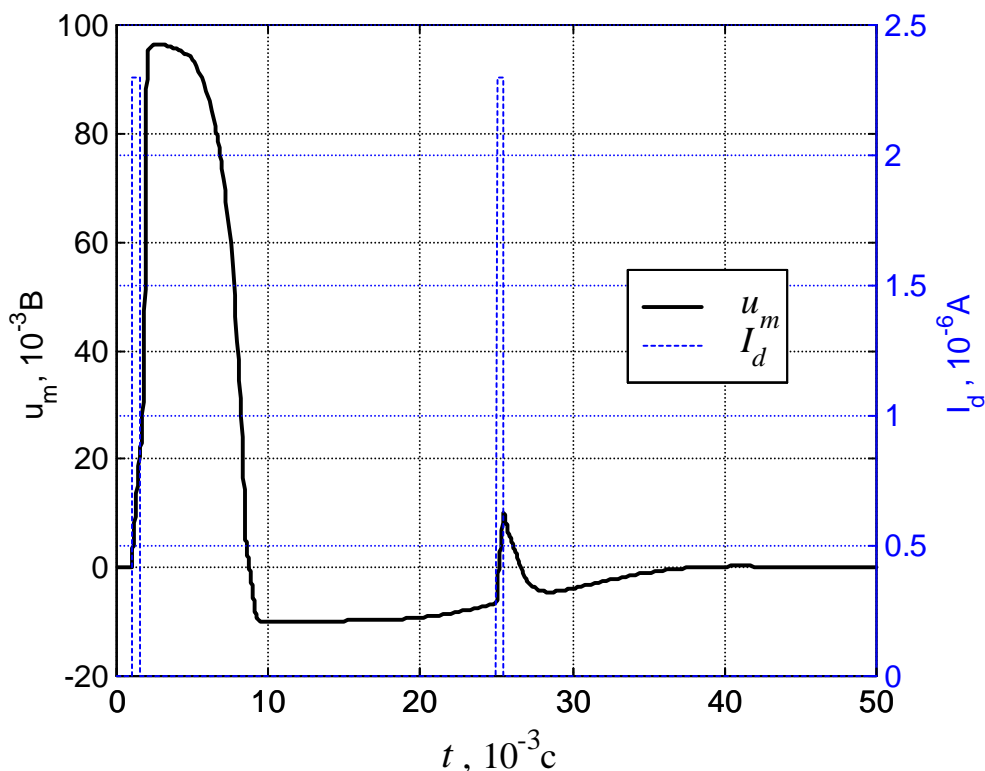


Рис. 2.1. Потенціал мембрани при збудженні двома деполяризуючими імпульсами, що подаються з періодом, меншим за період рефрактерності

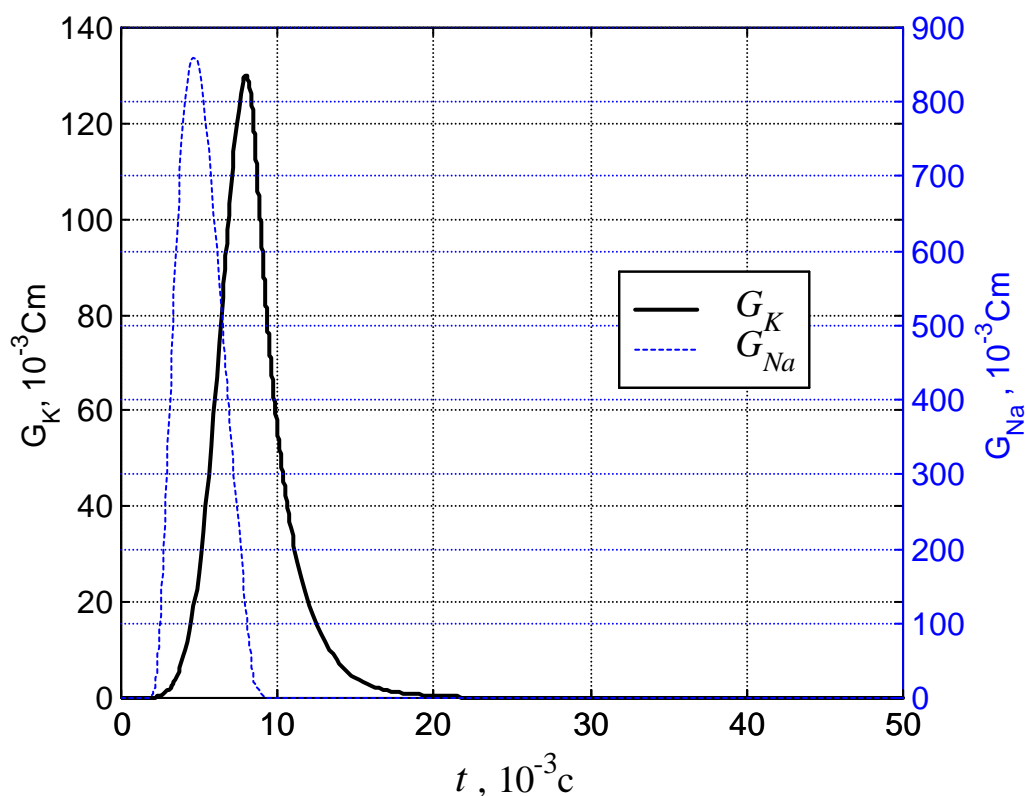


Рис. 2.2. Провідності мембрани для іонів калію та натрію при збудженні двома деполяризуючими імпульсами, що подаються з періодом, меншим за період рефрактерності

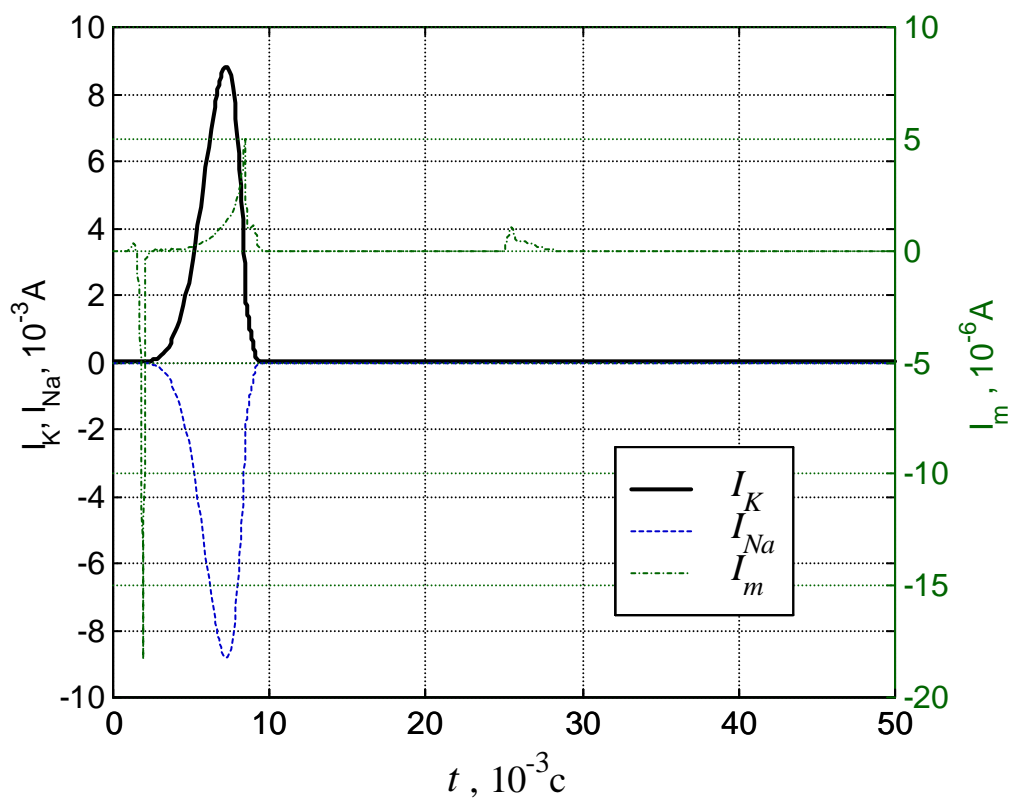


Рис. 2.3. Струми мембрани при збудженні двома деполяризуючими імпульсами, що подаються з періодом, меншим за період рефрактерності

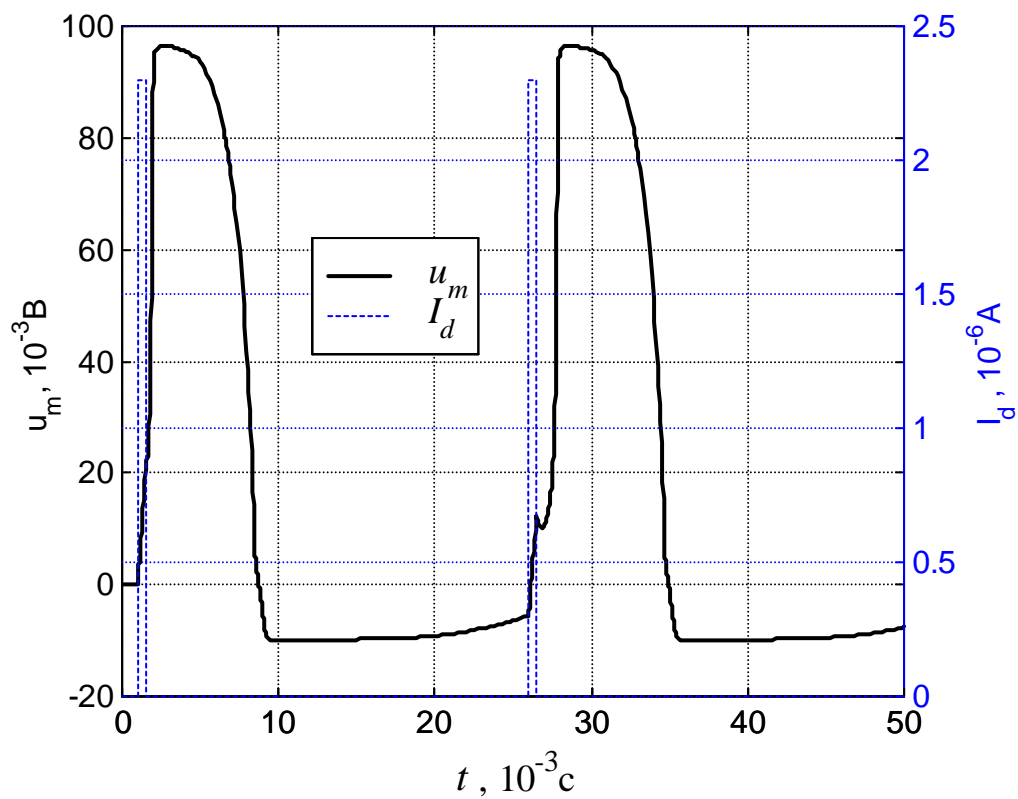


Рис. 2.4. Потенціал мембрани при збудженні двома деполяризуючими імпульсами, що подаються з періодом, більшим за період рефрактерності

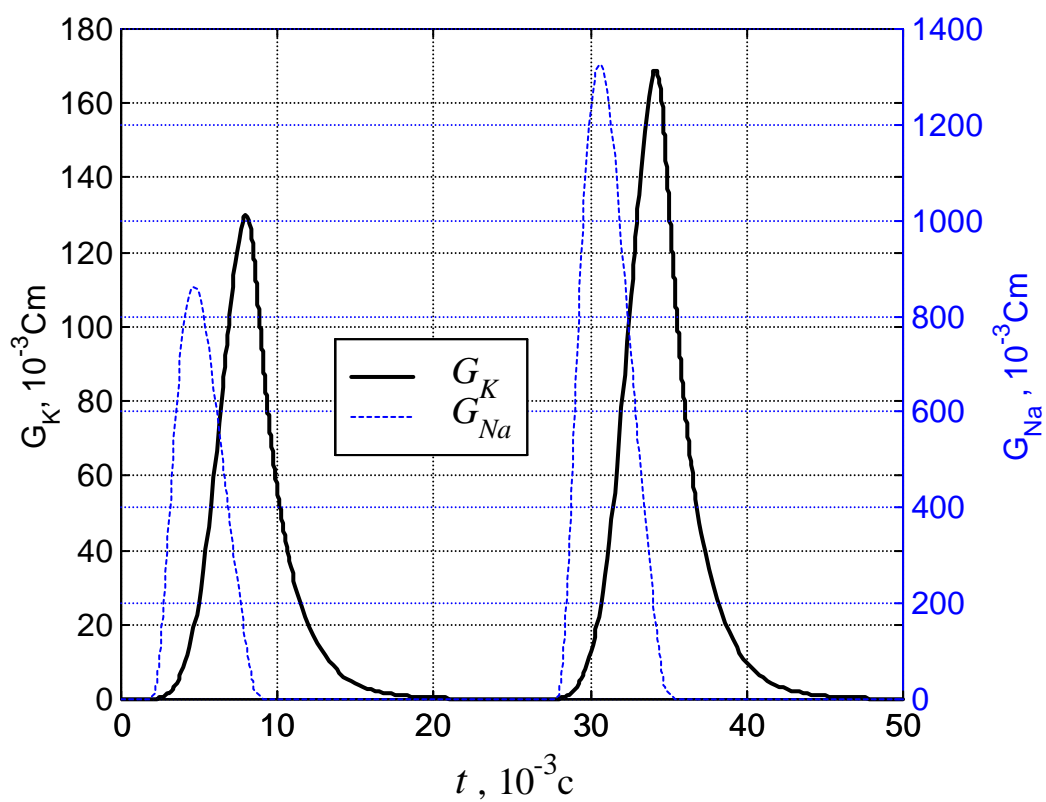


Рис. 2.5. Провідності мембрани для іонів калію та натрію при збудженні двома деполяризуючими імпульсами, що подаються з періодом, більшим за період рефрактерності

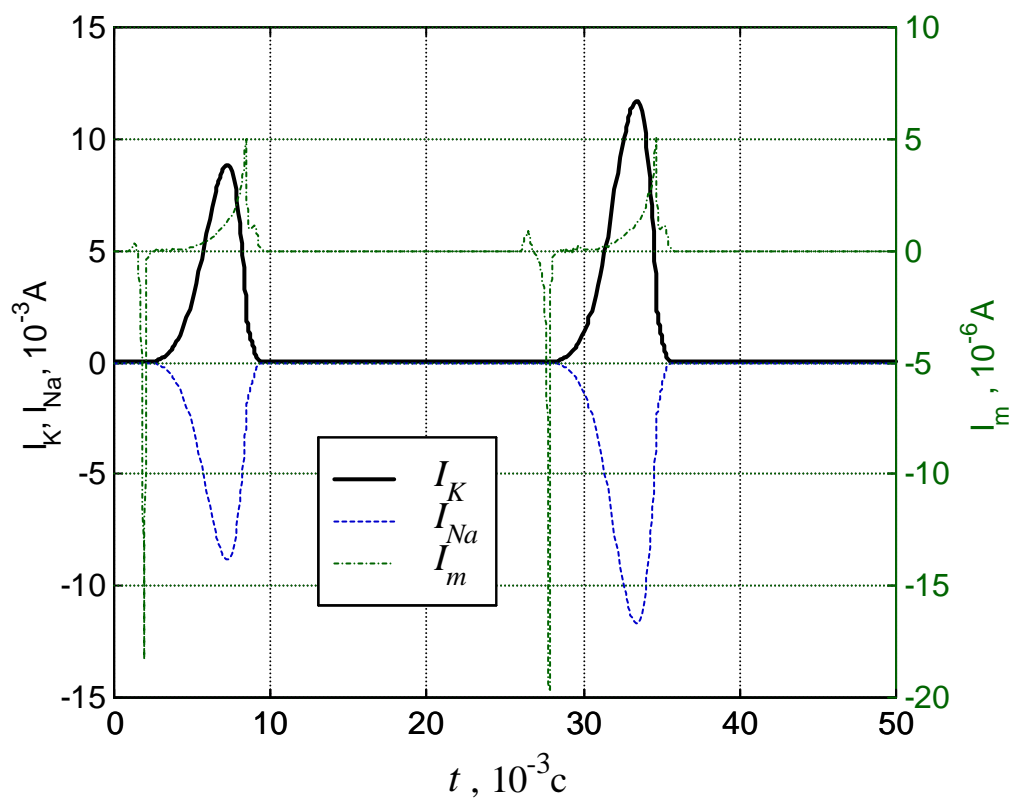


Рис. 2.6. Струми мембрани при збудженні двома деполяризуючими імпульсами, що подаються з періодом, більшим за період рефрактерності

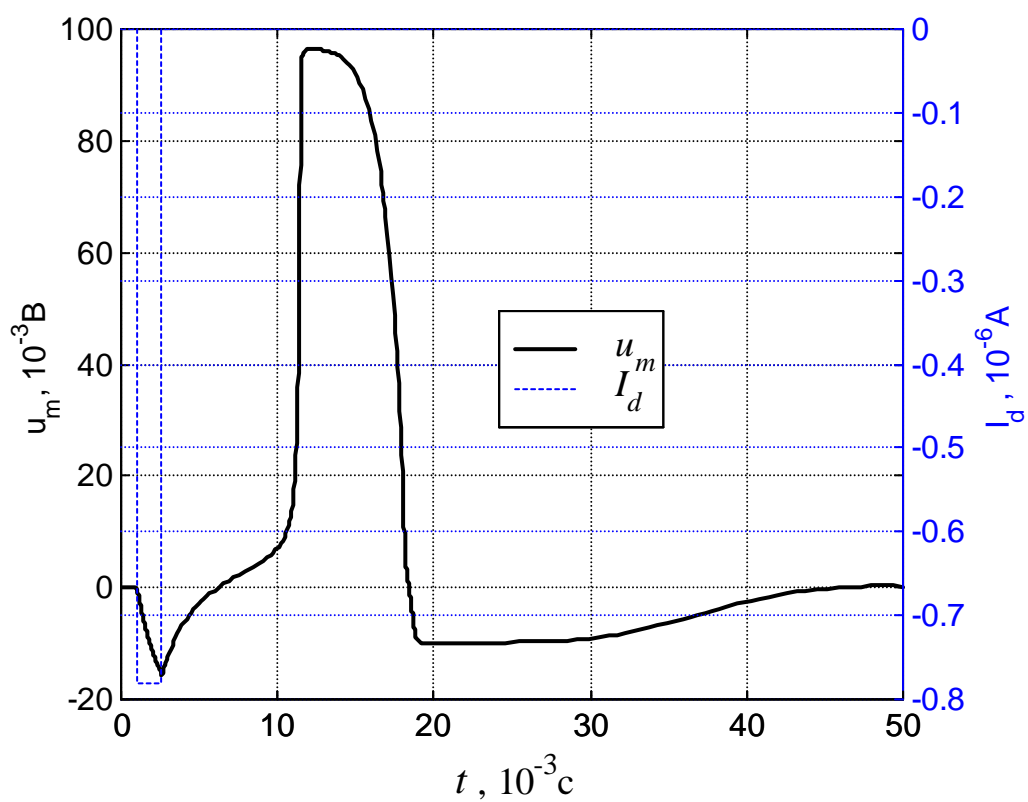


Рис. 2.7. Потенціал мембрани при збудженні анодним розмиканням

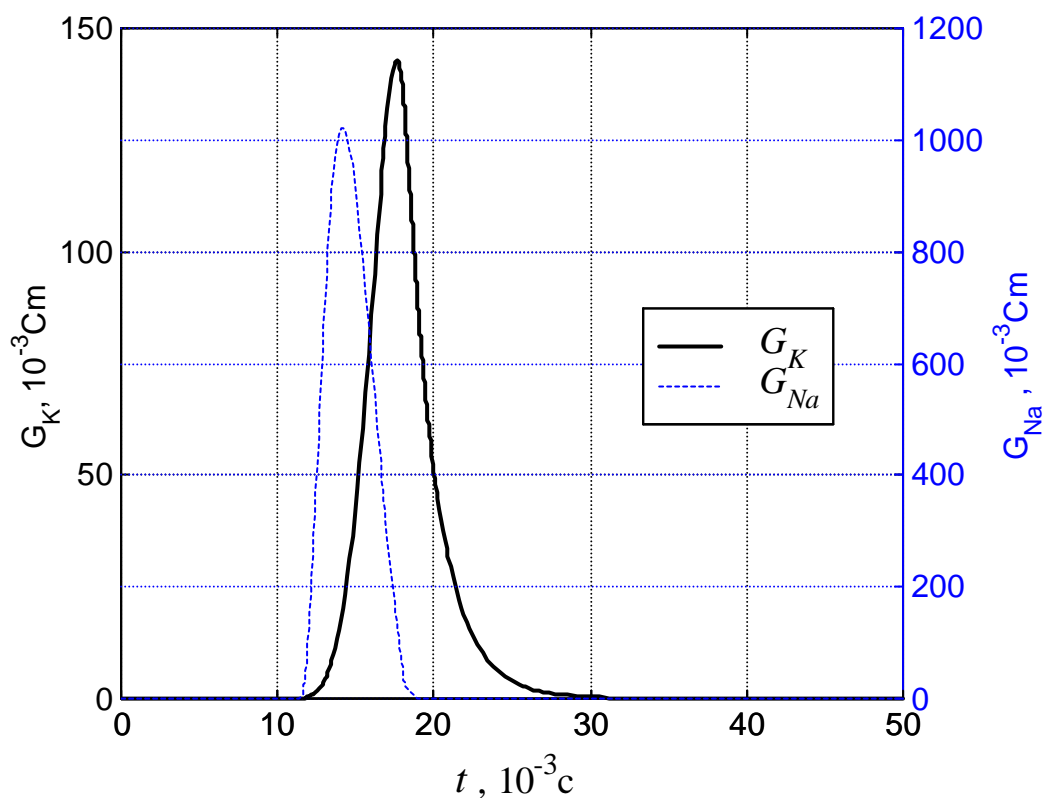


Рис. 2.8. Провідності мембрани для іонів калію та натрію при збудженні анодним розмиканням

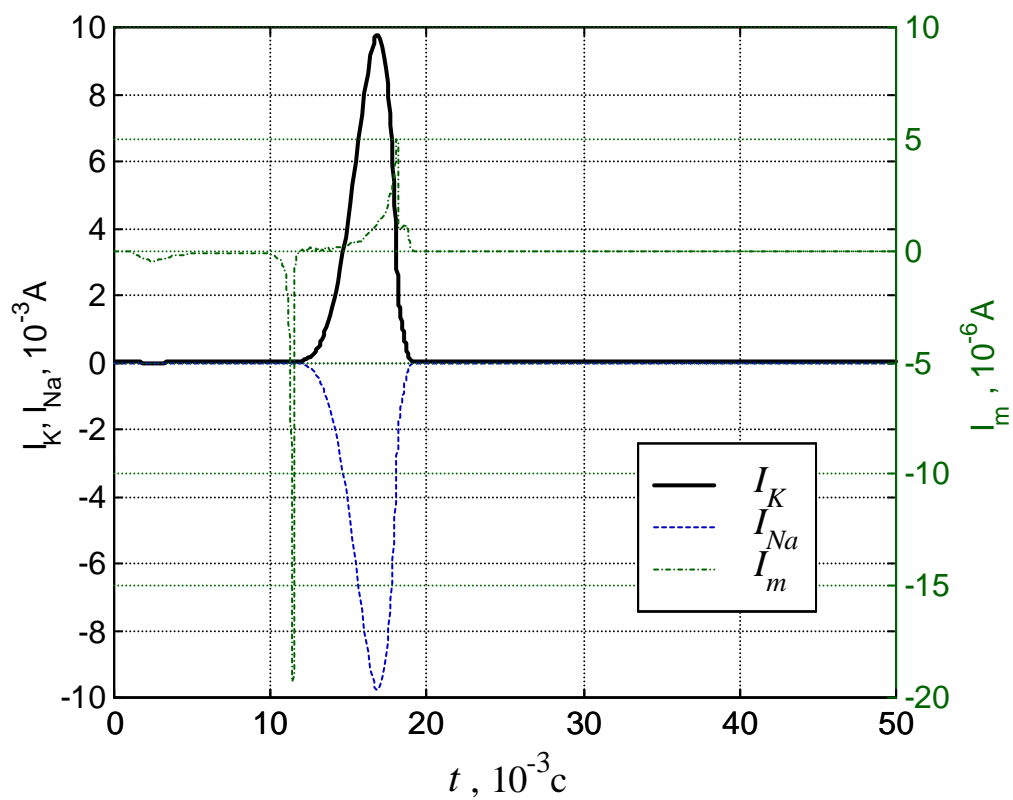


Рис. 2.9. Струми мембрани при збудженні анодним розмиканням

Контрольні запитання

1. Назвіть іони, які відіграють ту або іншу роль в динаміці біоелектричних потенціалів.
2. Поясніть явища, що супроводжують генезис потенціалу дії.
3. Як співвідносяться проникності мембрани для різних іонів ($p_K : p_{Na} : p_{Cl}$) у стані спокою та у стані збудження?
4. Яка умова повинна виконуватись між струмами для іонів натрію I_{Na} та калію I_K для виникнення потенціалу дії клітинної мембрани?
5. Як зміниться амплітуда потенціалу дії клітинної мембрани, якщо внутрішньоклітинна концентрація іонів натрію $[Na]_i$ збільшиться?
6. Що таке рефрактерність і які механізми цього явища?
7. В чому полягає механізм збудження клітини анодним розмиканням?

Лабораторна робота №3

Моделювання процесів поширення потенціалу дії вздовж біологічної мембрани

Мета роботи: вивчення механізмів поширення потенціалу дії вздовж біологічної мембрани та основних біофізичних процесів, що супроводжують це явище.

Теоретичні відомості

Збудження, що виникає в певному місці клітини, з часом поширюється вздовж мембрани. Основною причиною такого поширення є локальні струми, що протікають вздовж мембрани за рахунок різниці потенціалів між збудженою ділянкою клітини і незбудженою. Локальні струми приводять до деполяризації ділянок мембрани, які прилягають до області збудження. При цьому, по мірі зарядження ємності мембрани, потенціал мембрани на цих ділянках з часом підвищується і при перевищенні порогового значення виникає збудження, яке далі поширюється на суміжні області. Для біологічних клітин, які мають циліндричну симетрію, процеси поширення потенціалу дії можна легко описати за допомогою моделі з провідним осердям. Циліндрична конфігурація клітинного волокна є характерною для нерва поперечно-смугастого м'язу. Більше того, результати, отримані для цієї простої геометрії, можна застосувати до більш складних структур, таких як нервовий стовбур, пучок м'язових волокон і навіть серцевий м'яз.

Модель з провідним осердям дозволяє зв'язати другу просторову похідну потенціалу на мембрані зі струмом, що протікає крізь мембрану, та зовнішнім струмом збудження:

$$\frac{\partial^2 U_m}{\partial z^2} = (r_i + r_e)i_m + i_p r_e \quad (3.1)$$

де U_m – потенціал мембрани, i_m – погонний струм мембрани (струм мембрани одиничної довжини), який вимірюється в А/м, r_e та r_i – погонні опори (питомі

опори на одиницю довжини) позаклітинного та внутрішньоклітинного середовища, які вимірюються в Ом/м, i_p – погонний зовнішній струм збудження.

Представимо потенціал мембрани, що є функцією від координат та часу, як

$$U_m(z, t) = U_{m0} + u_m(z, t), \quad (3.2)$$

де $u_m(z, t)$ – змінна складова мембранного потенціалу, що показує відхилення потенціалу мембрани від потенціалу спокою, U_{m0} – потенціал спокою мембрани, z – просторова координата вздовж напрямку поширення, t – час. Тоді рівняння (3.1) перепишеться у вигляді:

$$\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} = (r_i + r_e)i_m + i_p r_e \quad (3.3)$$

Рівняння (3.3) містить параметри середовища та мембрани, які не дуже зручні у користуванні. Тому знайдемо їх взаємозв'язок з величинами, які можна легко виміряти. Такими величинами є об'ємні питомі опори позаклітинного та внутрішньоклітинного середовища, ρ_e та ρ_i , які вимірюються в Ом·м, і щільність струму мембрани J_m , яка вимірюється в А/м². Нехай діаметр циліндричної клітини дорівнює D . Тоді

$$r_e = \frac{4\rho_e}{\pi D^2}, \quad r_i = \frac{4\rho_i}{\pi D^2}, \quad i_m = J_m \pi D. \quad (3.4)$$

Підставляючи (3.4) в (3.3), отримаємо

$$\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} = \frac{4(\rho_i + \rho_e)}{D} J_m + \frac{4\rho_e}{\pi D^2} i_p. \quad (3.5)$$

З моделі паралельних провідностей маємо:

$$J_m = J_K + J_{Na} + J_l + C_m \frac{\partial u_m}{\partial t}, \quad (3.6)$$

де $J_K = G_K(u_m, t)(U_{m0} + u_m + E_K)$ – щільність калієвого струму, $J_{Na} = G_{Na}(u_m, t)(U_{m0} + u_m - E_{Na})$ – щільність натрієвого струму, $J_l = G_l(U_{m0} + u_m + E_l)$ – щільність струму витоку через мембрану, C_m – питома ємність мембрани, E_K – потенціал Нернста для іонів калію, E_{Na} – потенціал Нернста для іонів натрію, G_l – питома провідність витоку, E_l – еквівалентний

потенціал витоку. Калієва та натрієва питомі провідності $G_K(u_m, t)$ і $G_{Na}(u_m, t)$ описуються рівняннями Ходжкіна та Хакслі, що наведені в лабораторній роботі №2.

Підставляючи вираз (3.6) в рівняння (3.5), отримаємо:

$$\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} - \frac{4(\rho_i + \rho_e)}{D} C_m \frac{\partial u_m}{\partial t} = \frac{4(\rho_i + \rho_e)}{D} (J_K + J_{Na} + J_l) + \frac{4\rho_e}{\pi D^2} i_p. \quad (3.7)$$

Рівняння (3.7) є нелінійним диференціальним рівнянням в частинних похідних параболічного типу. Його розв'язком є хвильовий процес.

Для числового розв'язання рівняння (3.7) можна використати метод кінцевих різниць. При цьому задача (3.7) може бути зведена до задачі Коші. Для цього відрізок $[0, z_{end}]$, на якому шукається розв'язок, розбиваємо рівномірною сіткою з кроком $\Delta z = \frac{z_{end}}{N}$, де N – кількість вузлів сітки (рис. 3.1).

Замість розв'язку $u_m(z, t)$, будемо шукати розв'язки $u_1(t), u_2(t), \dots, u_N(t)$ у вузлах сітки z_1, z_2, \dots, z_N .

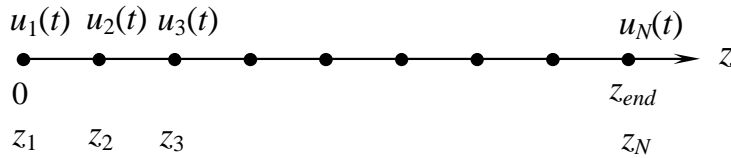


Рис. 3.1. Розташування вузлів та відповідних їм розв'язків вздовж напрямку поширення потенціалу дії

Для апроксимації похідної $\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}$ у внутрішніх вузлах відрізка $[0, z_{end}]$

$z = z_k$, $k = \overline{2, N-1}$ побудуємо поліном Лагранжа, що проходить крізь точки (z_{k-1}, u_{k-1}) , (z_k, u_k) та (z_{k+1}, u_{k+1}) і обчислимо другу похідну явним чином. Отримаємо:

$$\frac{\partial^2 u_m(z_k, t)}{\partial z^2} \approx \frac{u_{k-1} - 2u_k + u_{k+1}}{\Delta z^2}, \quad k = \overline{2, N-1}. \quad (3.8)$$

Для апроксимації похідної $\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}$ в крайніх точках $z = z_1$ та $z = z_N$

необхідно побудувати інтерполяційний поліном Лагранжа, що проходить крізь

чотири точки, наприклад, точки (z_1, u_1) , (z_2, u_2) , (z_3, u_3) і (z_4, u_4) . Вирахувавши другу похідну явним чином в точці $z = z_1$, отримаємо:

$$\frac{\partial^2 u_m(z_1, t)}{\partial z^2} \approx \frac{-u_4 + 4u_3 - 5u_2 + 2u_1}{\Delta z^2}. \quad (3.9)$$

Аналогічно для точки $z = z_N$ маємо:

$$\frac{\partial^2 u_m(z_N, t)}{\partial z^2} \approx \frac{-u_{N-3} + 4u_{N-2} - 5u_{N-1} + 2u_N}{\Delta z^2}. \quad (3.10)$$

Підставляючи вирази (3.8)-(3.10) у рівняння (3.7) отримаємо:

$$\begin{aligned} \frac{du_1}{dt} &= \frac{1}{C_m} \left(\frac{D}{4(\rho_i + \rho_e)} \frac{-u_4 + 4u_3 - 5u_2 + 2u_1}{\Delta z^2} - J_{K1} - J_{Na1} - J_{I1} - \frac{\rho_e}{(\rho_i + \rho_e)\pi D} i_{p1} \right) \\ \frac{du_k}{dt} &= \frac{1}{C_m} \left(\frac{D}{4(\rho_i + \rho_e)} \frac{u_{k-1} - 2u_k + u_{k+1}}{\Delta z^2} - J_{Kk} - J_{Nak} - J_{Ik} - \frac{\rho_e}{(\rho_i + \rho_e)\pi D} i_{pk} \right), \quad k = \overline{2, N-1} \\ \frac{du_N}{dt} &= \frac{1}{C_m} \left(\frac{D}{4(\rho_i + \rho_e)} \frac{-u_{N-3} + 4u_{N-2} - 5u_{N-1} + 2u_N}{\Delta z^2} - J_{KN} - J_{NaN} - J_{IN} - \frac{\rho_e}{(\rho_i + \rho_e)\pi D} i_{pN} \right) \end{aligned} \quad (3.11)$$

де J_{Kk} , J_{Nak} , J_{Ik} – щільності калієвого та натрієвого струму, а також струму витоку в точці $z = z_k$, i_{pk} – щільність зовнішнього струму збудження на одиницю довжини в точці $z = z_k$.

Нехай в момент часу $t = 0$ клітина знаходилась в стані спокою. Тоді

$$u_k(0) = 0, \quad k = \overline{1, N}. \quad (3.12)$$

Рівняння (3.11) та (3.12) утворюють задачу Коші відносно функцій $u_k(t)$, $k = \overline{1, N}$. Для її числового розв'язку можна використовувати відомі методи. При цьому необхідно враховувати, що система (3.1) є системою жорстких диференціальних рівнянь. Тому варто віддавати перевагу неявним схемам інтегрування.

Варто відмітити, що щільності струмів J_{Kk} та J_{Nak} залежать не лише від напруги u_k , але й від функцій активації та інактивації субодиниць іонних каналів:

$$J_{Kk} = G_{K\max} n_k^4 (U_{m0} + u_k + E_K), \quad (3.13)$$

$$J_{Nak} = G_{Na\max} m_k^3 h_k (U_{m0} + u_k - E_{Na}), \quad (3.14)$$

де $G_{K\max}$ – питома провідність мембрани для іонів калію, яка вимірюється в См/м^2 , у випадку, якщо всі калієві канали мембрани знаходяться у відкритому стані, n_k – функція активації калієвих каналів в точці $z = z_k$, $G_{Na\max}$ – питома провідність мембрани для іонів натрію, яка вимірюється в См/м^2 , у випадку, якщо всі натрієві канали мембрани знаходяться у відкритому стані, m_k – функція активації натрієвих каналів, h_k – функція інактивації натрієвих каналів в точці $z = z_k$. При цьому, функції n_k , m_k і h_k є розв'язками задачі Коші:

$$\frac{dn_k}{dt} = \frac{n_{\infty k} - n_k}{\tau_{nk}}, \quad (3.15)$$

$$\frac{dm_k}{dt} = \frac{m_{\infty k} - m_k}{\tau_{mk}}, \quad (3.16)$$

$$\frac{dh_k}{dt} = \frac{h_{\infty k} - h_k}{\tau_{hk}}, \quad (3.17)$$

$$n_k(0) = n_{0k}, \quad (3.18)$$

$$m_k(0) = m_{0k}, \quad (3.19)$$

$$h_k(0) = h_{0k}. \quad (3.20)$$

Зміст і числові значення параметрів $n_{\infty k}$, $m_{\infty k}$, $h_{\infty k}$, n_{0k} , m_{0k} , h_{0k} , τ_{nk} , τ_{mk} і τ_{hk} визначені в лабораторній роботі №2. Нижній індекс k визначає належність цих параметрів до точки $z = z_k$. Величини $G_{K\max}$ і $G_{Na\max}$ знаходять, використовуючи значення питомих провідностей мембрани для іонів калію та натрію G_{K0} і G_{Na0} в стані спокою, а також значення n_0 , m_0 та h_0 . Варто відмітити, що параметри задачі Коші (3.15)-(3.20) залежать від напруги u_k . Тому вказану задачу Коші необхідно розв'язувати в системі з задачею Коші (3.11) та (3.12).

Таким чином, задача (3.7) може бути зведена до задачі Коші:

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{Y}}{dt} &= \mathbf{F}(\mathbf{Y}), \\ \mathbf{Y}(0) &= \mathbf{Y}_0, \end{aligned} \quad (3.21)$$

де

$$\mathbf{Y} = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \dots \\ u_N \\ n_1 \\ n_2 \\ \dots \\ n_N \\ m_1 \\ m_2 \\ \dots \\ m_N \\ h_1 \\ h_2 \\ \dots \\ h_N \end{bmatrix} \quad \mathbf{F}(\mathbf{Y}) = \begin{bmatrix} f_1(\mathbf{Y}) \\ f_2(\mathbf{Y}) \\ \dots \\ f_N(\mathbf{Y}) \\ f_{N+1}(\mathbf{Y}) \\ f_{N+2}(\mathbf{Y}) \\ \dots \\ f_{2N}(\mathbf{Y}) \\ f_{2N+1}(\mathbf{Y}) \\ f_{2N+2}(\mathbf{Y}) \\ \dots \\ f_{3N}(\mathbf{Y}) \\ f_{3N+1}(\mathbf{Y}) \\ f_{3N+2}(\mathbf{Y}) \\ \dots \\ f_{4N}(\mathbf{Y}) \end{bmatrix} \quad \mathbf{Y}_0 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ n_0 \\ n_0 \\ \dots \\ n_0 \\ m_0 \\ m_0 \\ \dots \\ m_0 \\ h_0 \\ h_0 \\ \dots \\ h_0 \end{bmatrix}$$

Функції f_1, f_2, \dots, f_N є правими частинами рівняння (3.11), а функції $f_{N+1}, f_{N+2}, \dots, f_{2N}$; $f_{2N+1}, f_{2N+2}, \dots, f_{3N}$; $f_{3N+1}, f_{3N+2}, \dots, f_{4N}$ відповідно правими частинами рівнянь (3.15), (3.16) та (3.17).

Розв'язки задачі (3.7) та відповідно (3.21) залежать від розподілу зовнішнього струму збудження i_p вздовж клітини. При цьому, як легко можна побачити з рівнянь (3.11), додатній струм i_p , тобто струм, що втікає у внутрішньоклітинне середовище, приводить до зменшення потенціалу на мембрані, тобто до гіперполяризації мембрани. Оскільки в цьому випадку зовнішній електрод, з якого витікає струм, є анодом, то кажуть, що мембрана під анодом гіперполяризується. Отже, для деполяризації мембрани струм зовнішнього електрода повинен витікати з позаклітинного простору і його варто обирати від'ємним.

Припустимо, що струм зовнішнього електрода втікає у позаклітинний простір в точці $z = 0$. Тоді

$$i_{pk} = \begin{cases} -I_d(t), & k=1 \\ 0, & k=\overline{2,N} \end{cases}$$

де струм деполяризації $I_d(t)$ є імпульсом тривалості T_d та амплітудою I_{d0} :

$$I_d(t) = \begin{cases} I_{d0}, & 0 < t < T_d \\ 0, & t \geq T_d \end{cases}$$

При гіперполяризуючих зовнішніх впливах, а також при деполяризуючих впливах, які нижче порогових, мембрана веде себе подібно лінійному RC -колу (рис. 3.2). В цьому випадку рівняння (3.3) можна розв'язати аналітично. Дійсно, як випливає з рис. 3.2, в цьому випадку питомий струм мембрани одиничної довжини дорівнює

$$i_m = \frac{u_m}{\rho_m} + c_m \frac{du_m}{dt}, \quad (3.22)$$

де ρ_m – питомий об'ємний опір мембрани в підпорогових умовах, який вимірюється в Ом*м, а c_m – погонна ємність мембрани (питома ємність на одиницю довжини клітини), що вимірюється в Ф/м.

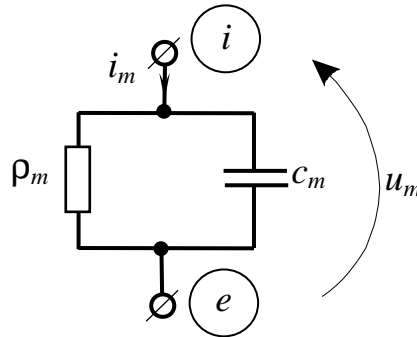


Рис. 3.2. Електрична еквівалентна схема елементарної мембрани одиничної довжини в підпорогових умовах

Підставляючи (3.22) в (3.3), отримаємо:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} - \tau \frac{\partial u_m}{\partial t} - u_m = r_e \lambda^2 i_p, \quad (3.23)$$

де

$$\lambda = \sqrt{\frac{\rho_m}{r_e + r_i}}, \quad (3.24)$$

λ – стала довжини, $\tau = \rho_m c_m$ – стала часу мембрани.

Припустимо, що зовнішній струм втікає в позаклітинний простір в точці $z = 0$ і має сходинкоподібну форму в часі, яку можна описати функцією Хевісайда $\sigma(t)$:

$$i_p = -I_{d0} \delta(z) \sigma(t). \quad (3.25)$$

В цьому випадку рівняння (3.23) може бути розв'язане аналітично. Для цього можна використати перетворення Лапласа. Замість функції $u_m(z, t)$ будемо шукати її зображення $\bar{u}_m(z, p)$. Тоді, враховуючи, що $\frac{\partial u_m}{\partial t} \xleftrightarrow{\cdot} p \bar{u}_m - u_m(z, 0)$, $\sigma(t) \xleftrightarrow{\cdot} \frac{1}{p}$ і приймаючи $u_m(x, 0) = 0$, отримаємо диференціальне рівняння

$$\lambda^2 \frac{d^2 \bar{u}_m}{dz^2} - (1 + p\tau) \bar{u}_m = -\frac{r_e \lambda I_{d0} \delta(z)}{p}. \quad (3.26)$$

Розв'язок рівняння (3.26) має вигляд:

$$\bar{u}_m(z, p) = \frac{r_e \lambda I_{d0}}{2p \sqrt{1 + p\tau}} e^{-\frac{\sqrt{1 + p\tau} |z|}{\lambda}}. \quad (3.27)$$

Перейшовши в (3.27) від зображення до оригіналу, отримаємо:

$$u_m(z, t) = -\frac{r_e \lambda I_{d0}}{4} \left[e^{-\frac{|z|}{\lambda}} \operatorname{erfc} \left(\frac{|z|}{2\lambda} \sqrt{\frac{\tau}{t}} - \sqrt{\frac{t}{\tau}} \right) - e^{\frac{|z|}{\lambda}} \operatorname{erfc} \left(\frac{|z|}{2\lambda} \sqrt{\frac{\tau}{t}} + \sqrt{\frac{t}{\tau}} \right) \right], \quad (3.28)$$

де $\operatorname{erfc}(y) = 1 - \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^y e^{-x^2} dx$. Залежність (3.28) схематично показана на рис. 3.3.

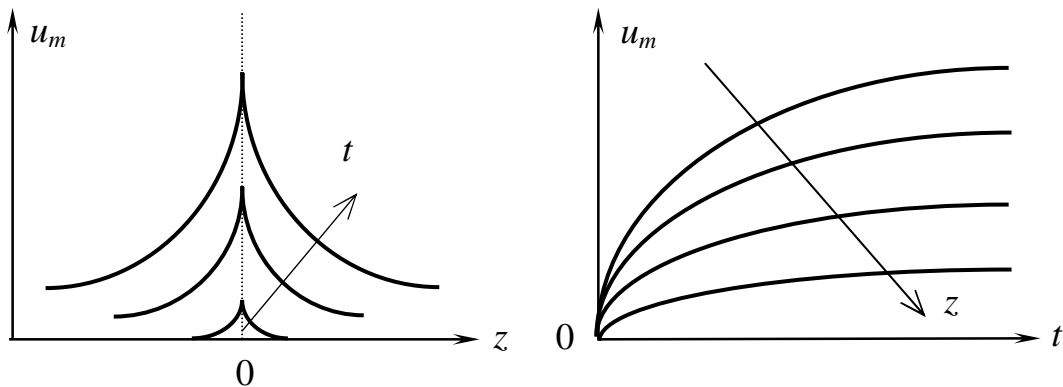


Рис. 3.3. Розподіл потенціалу на мембрані в просторі та в часі при підпороговому збудженні

З (3.28) випливає, що в стаціонарному випадку (при $t \rightarrow \infty$) розподіл потенціалу мембрани вздовж клітини має вигляд:

$$u_m(z) = \frac{r_e \lambda I_{d0}}{2} e^{-\frac{|z|}{\lambda}}. \quad (3.29)$$

З (3.29) випливає фізичний зміст сталої довжини λ клітини. Як видно з (3.29) λ є такою довжиною клітини, на якій потенціал на мембрані при підпороговому збудженні зменшується в e разів. З (3.4) та (3.24) випливає, що стала довжини циліндричної клітини пропорційна діаметру:

$$\lambda = D \sqrt{\frac{\pi \rho_m}{4(\rho_e + \rho_i)}}. \quad (3.30)$$

Варто відмітити, що стала довжини може бути легко знайдена з залежності $\ln(u_m) = f(z)$. Дійсно, з (3.29) для додатних z маємо:

$$\ln(u_m) = \ln\left(\frac{r_e \lambda I_{d0}}{2}\right) - \frac{1}{\lambda} z. \quad (3.31)$$

Отже, величина $\frac{1}{\lambda}$ може бути знайдена як тангенс кута нахилу прямої $\ln(u_m) = f(z)$.

Приймаючи до уваги, що рівняння поширення потенціалу дії вздовж клітинного волокна (3.7) має типовий вид хвильового рівняння, його розв'язок можна подати у вигляді

$$u_m(z, t) = u_m(z - vt), \quad (3.32)$$

де v – швидкість поширення хвилі потенціалу дії.

З виразу (3.32) випливає:

$$\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 u_m}{\partial t^2}. \quad (3.33)$$

При самовільному поширенні потенціалу дії у волокні $i_p = 0$, тобто зовнішній струм збудження відсутній. Прийmemo також $\rho_e = 0$. Тоді з врахуванням виразу (3.35) рівняння (3.7) набуде вигляду:

$$\frac{D}{4\rho_i v^2} \frac{\partial^2 u_m}{\partial t^2} = C_m \frac{\partial u_m}{\partial t} + J_K + J_{Na} + J_l. \quad (3.34)$$

Оскільки права частина (3.36) не залежить від діаметра клітинного волокна D , то це рівняння (3.36) має розв'язок, якщо

$$\frac{D}{4\rho_i v^2} = \text{const} = \frac{1}{A},$$

звідки

$$v = \sqrt{\frac{AD}{4\rho_i}}, \quad (3.35)$$

тобто швидкість поширення хвилі потенціалу дії v пропорційна кореню квадратному з діаметра клітинного волокна D . Коефіцієнт пропорційності A легко знайти, якщо мати експериментальні значення швидкості v для різних діаметрів D .

Емпірично встановлено, що для багатьох клітин швидкість розповсюдження потенціалу дії можна оцінити за формулою

$$v \approx \sqrt{D}, \quad (3.36)$$

якщо значення D задані у мікрометрах, а значення v – у м/с.

Робоче завдання

1. Написати програму розв'язання задачі Коші (3.21) на відрізках $t \in [0, t_{\text{end}}]$, $z \in [0, l_{\text{end}}]$.

2. Дослідити процеси поширення потенціалу мембрани за умови підпорогового збудження. Параметри клітини взяти з таблиці 3.1 у відповідності до свого варіанту. Параметри зовнішнього збудження та межі інтегрування задачі Коші взяти з таблиці 3.2 у відповідності до свого варіанту. Кількість вузлів сітки N необхідно вибрати не менше 100.

2.1. Розрахувати та побудувати залежності потенціалу на мембрані u_m від часу в трьох точках z , а також залежності u_m від z для різних трьох значень часу, включаючи момент часу t_{end} . Приклади залежностей показані на рис. 3.4 та рис. 3.5.

2.2. Побудувати залежності $\ln(u_m) = f(z)$ для $t = t_{end}$. За тангенсом кута нахилу цієї залежності знайти сталу довжини клітини λ . Повторити розрахунки та обчислення для різних діаметрів клітини D . Побудувати залежність $\lambda(D)$. Знайти питомий об'ємний опір мембрани в підпорогових умовах ρ_m .

Таблиця 3.1. Параметри клітини

Параметр	№ варіанта								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$C_m, 10^{-10} \Phi/\text{м}^2$	1	1	1	1	1	1	1	1	1
$U_{m0}, 10^{-3} \text{В}$	-72	-68	-50	-60	-75	-80	-70	-60	-65
$[K]_i, 10^{-3} \text{Моль/л}$	200	300	400	300	250	150	280	350	380
$[K]_e, 10^{-3} \text{Моль/л}$	15	25	45	20	15	8	10	30	25
$[Na]_i, 10^{-3} \text{Моль/л}$	30	15	15	25	30	30	20	40	20
$[Na]_e, 10^{-3} \text{Моль/л}$	100	120	200	200	150	110	170	300	200
$G_{K0}, 10^{-8} \text{См/м}^2$	4	3	3	7	3	3	7	9	6
$G_{Na0}, 10^{-10} \text{См/м}^2$	5	4	7	10	5	6	12	15	8
$G_l, 10^{-8} \text{См/м}^2$	6	2	4	8	5	4	8	8	7
$\rho_e, 10^4, \text{Ом*м}$	4	2	2	1	3	1	5	3	1
$\rho_i, 10^6, \text{Ом*м}$	6	8	8	9	7	8	4	10	6
$D, 10^{-6} \text{м}$	10	10	8	12	10	9	12	15	9

Таблиця 3.2. Параметри зовнішнього сигналу та межі інтегрування задачі Коші при підпороговому впливі.

Параметр	№ варіанта								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$I_{d0}, 10^{-15} \text{А/м}$	1	1	2	20	1	2	1.5	8	10
$T_d, 10^{-3} \text{с}$	10	10	6	3	8	12	3	5	4
$t_{end}, 10^{-3} \text{с}$	10	10	6	3	8	12	3	5	4
$z_{end}, 10^{-3} \text{м}$	12	12	10	10	12	14	12	10	12

3. Дослідити процеси поширення потенціалу дії вздовж мембрани за умови збудження вище порогового. Параметри клітини взяти з таблиці 3.1 у відповідності до варіанту. Параметри зовнішнього збудження та межі інтегрування задачі Коші взяти з таблиці 3.3 у відповідності до варіанту.

Кількість вузлів сітки N варто обирати так, щоб крок інтегрування Δz був менше за сталу довжини клітини λ .

3.1. Розрахувати та побудувати залежності щільності струму мембрани J_m та локального струму I_i у внутрішньоклітинному середовищі від часу в трьох точках z , а також залежності J_m та I_i від z для трьох різних значень часу.

Приклади залежностей показані на рис. 3.8 - 3.10.

Щільність струму мембрани J_m може бути знайдена з виразу:

$$J_m = \frac{D}{4(\rho_i + \rho_e)} \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}, \quad (3.37)$$

де друга просторова похідна потенціалу на мембрані розраховується за формулою (3.8).

Для розрахунку локального струму I_i у внутрішньоклітинному середовищі можна врахувати, що $\rho_e \ll \rho_i$. В цьому випадку $\frac{\partial \phi_e}{\partial z} \ll \frac{\partial \phi_i}{\partial z}$, отже $\frac{\partial \phi_i}{\partial z} \approx \frac{\partial u_m}{\partial z}$.

Тому

$$I_i = \frac{1}{r_i} \frac{\partial \phi_i}{\partial z} \approx \frac{D^2}{4\rho_i} \frac{\partial u_m}{\partial z} \quad (3.38)$$

Похідну потенціалу на мембрані можна розрахувати за кінцево-різницевою апроксимацією:

$$\frac{\partial u_m(z_k, t)}{\partial z} \approx \frac{u_{k+1} - u_{k-1}}{2\Delta z}, \quad k = \overline{2, N-1}. \quad (3.39)$$

3.3. Розрахувати та побудувати залежності потенціалу на мембрані u_m від часу в двох точках z при різних діаметрах клітини D . Розрахувати швидкість поширення хвилі потенціалу дії v для різних D . Побудувати графік залежності $v(D)$. Перевірити виконання закону (3.36), за яким $v \approx \sqrt{D}$.

Таблиця 3.3. Параметри зовнішнього сигналу та межі інтегрування задачі
Коші за умови збудження імпульсом вище порогового значення

Параметр	№ варіанта								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$I_{d0}, 10^{-10} \text{ A/M}$	1	1	0,8	5	1	8	1	5	10
$T_d, 10^{-3} \text{ c}$	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
$t_{end}, 10^{-3} \text{ c}$	150	120	80	80	100	100	50	80	80
$z_{end}, 10^{-3} \text{ M}$	150	120	120	130	120	150	120	150	150

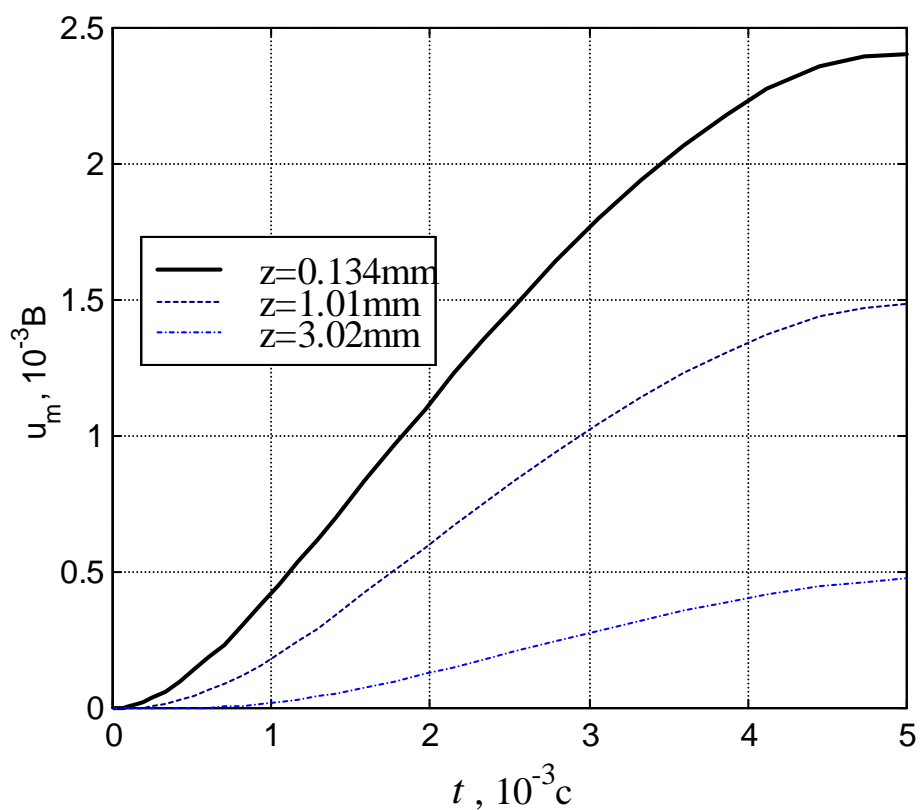


Рис. 3.4. Залежності потенціалу на мембрані u_m від часу t в трьох точках z клітини при підпороговому зовнішньому збудженні

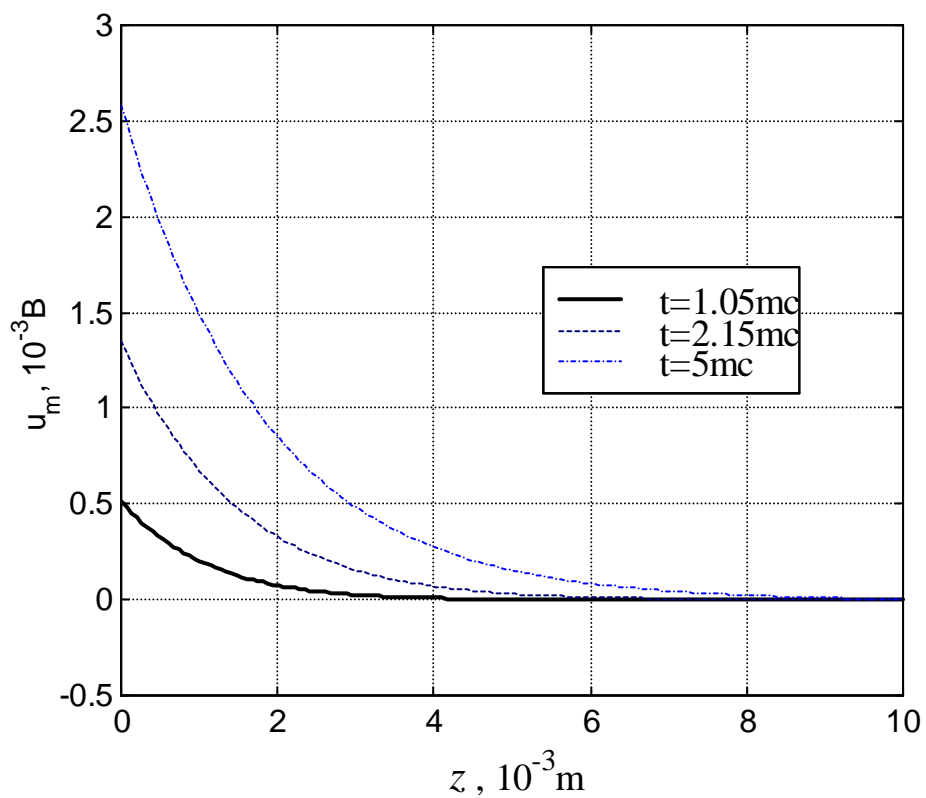


Рис. 3.5. Залежність потенціалу на мембрані u_m вздовж клітини в різні моменти часу t при підпороговому зовнішньому збудженні

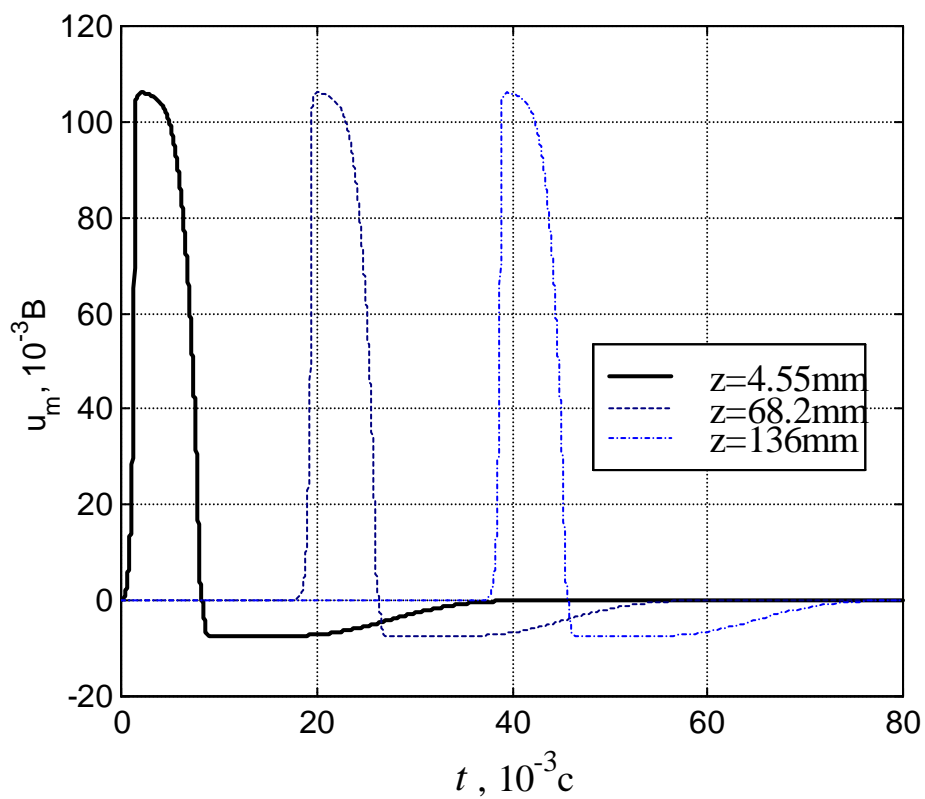


Рис. 3.6. Залежність потенціалу на мембрані u_m від часу t в трьох точках z клітини при зовнішньому збудженні вище порогового значення

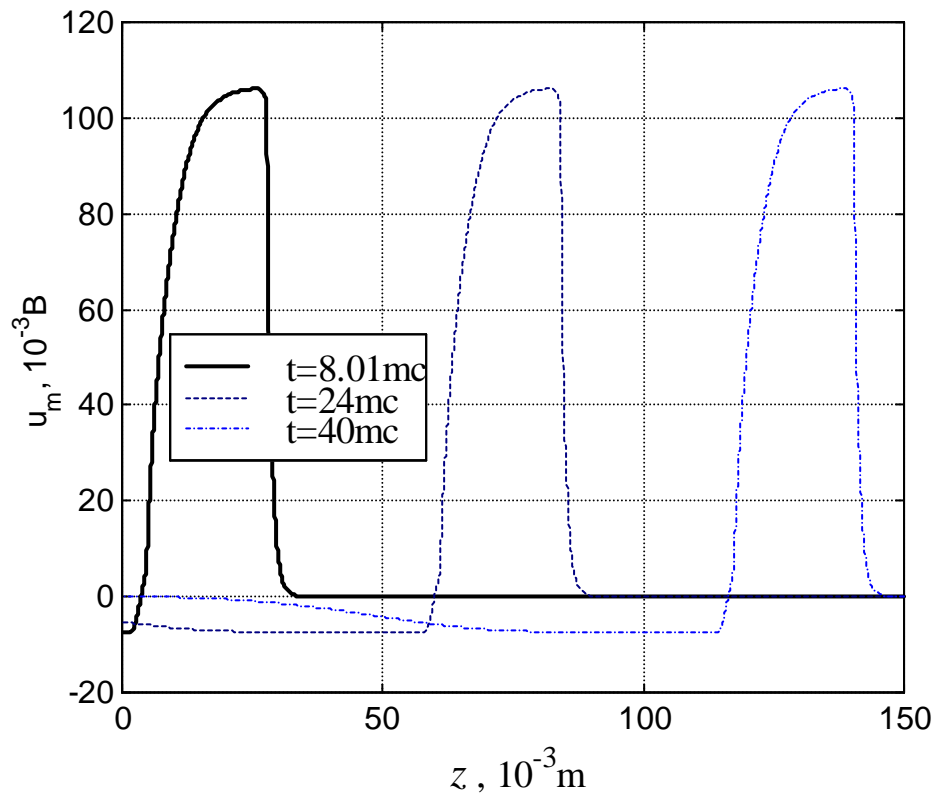


Рис. 3.7. Залежність потенціалу на мембрані u_m вздовж мембрани в різні моменти часу t при зовнішньому впливі вище порогового значення

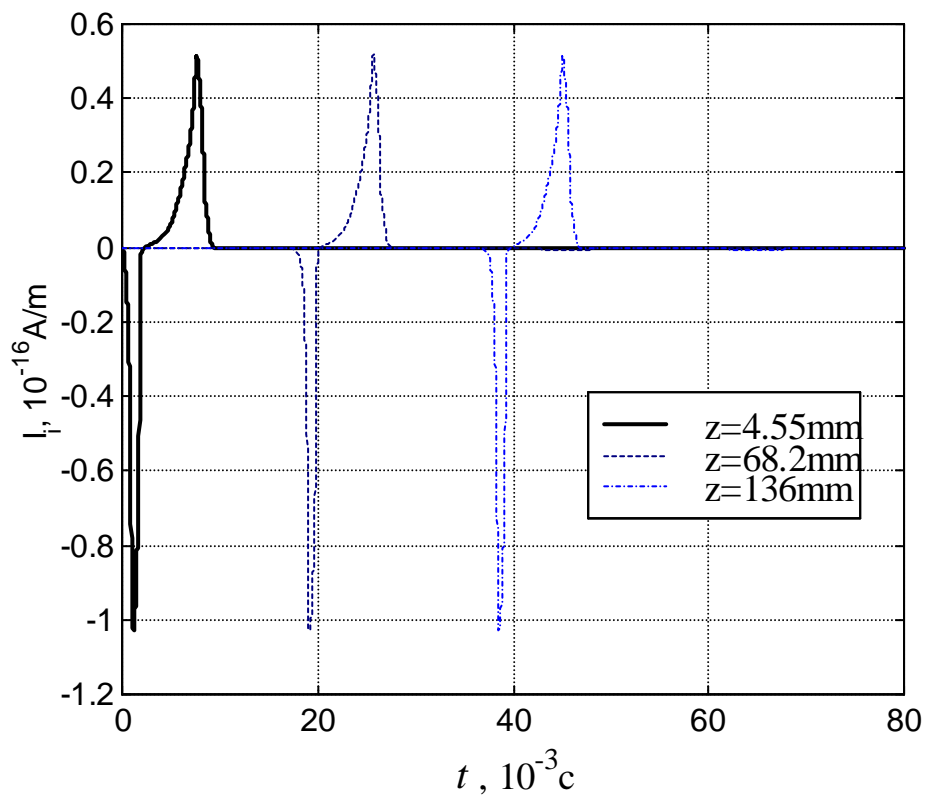


Рис. 3.8. Залежність локального струму I_i у внутрішньоклітинному середовищі від часу в трьох точках z клітини при зовнішньому збудженні вище порогового значення

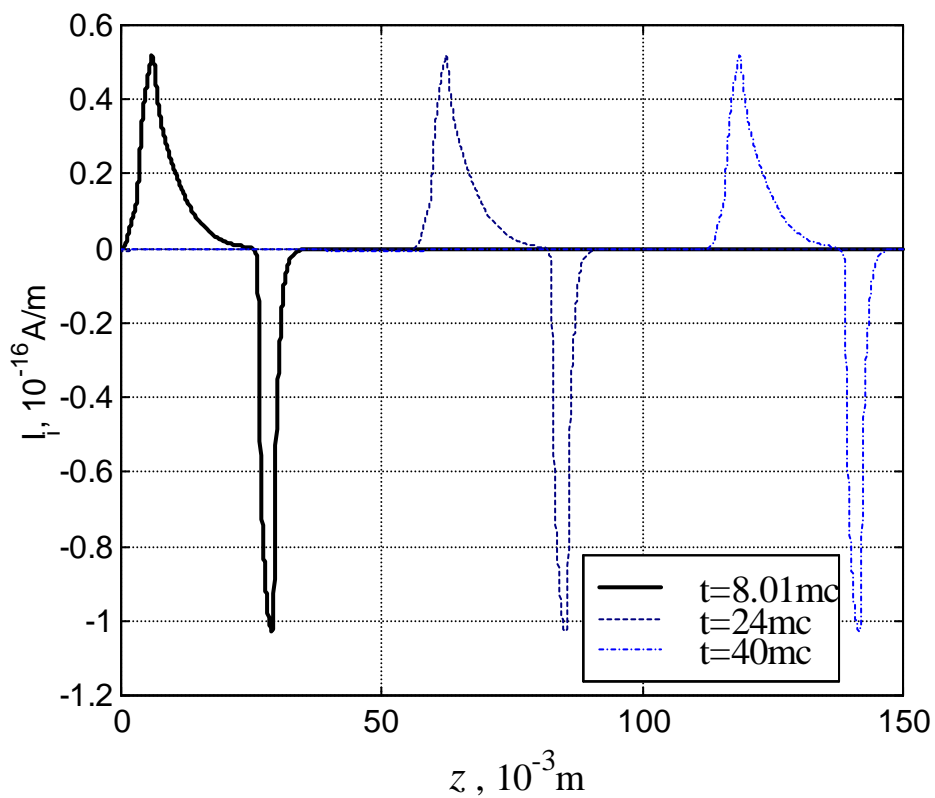


Рис. 3.9. Залежність локального струму I_i у внутрішньоклітинному середовищі вздовж клітини в різні моменти часу при зовнішньому збудженні вище порогового значення

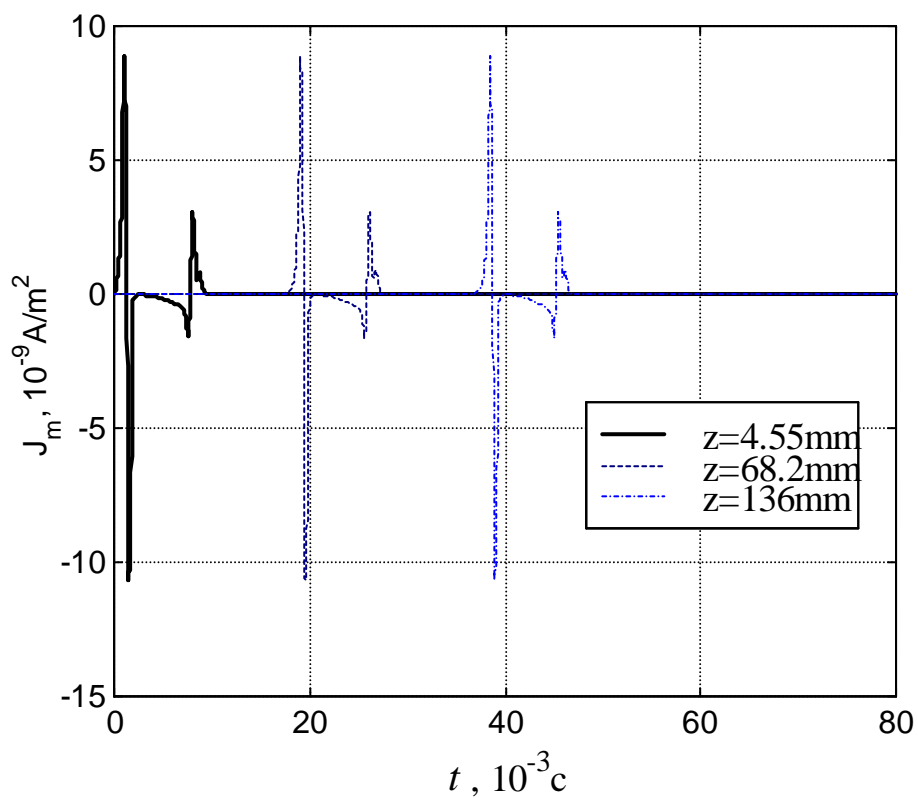


Рис. 3.10. Залежність щільності струму мембрани J_m від часу t в трьох точках z клітини при зовнішньому збудженні вище порогового значення

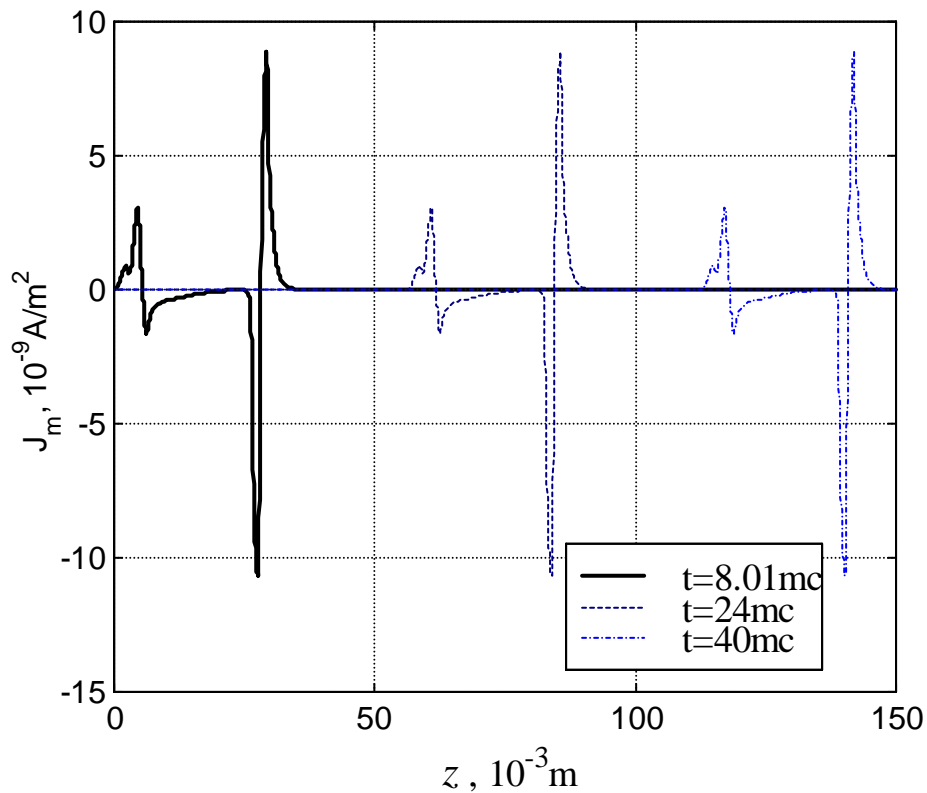


Рис. 3.11. Залежність щільності струму мембрани J_m вздовж клітини в різні моменти часу при зовнішньому збудженні вище порогового значення

Контрольні запитання

1. Модель з провідним осердям.
2. Модель мембрани клітини в підпорогових умовах.
3. Модель мембрани клітини в надпорогових умовах.
4. Система рівнянь для вирішення задачі Коші для процесу поширення потенціалу дії вздовж клітинного волокна.
5. Дайте визначення сталої довжини та сталої часу мембрани клітини. Як ці параметри залежать від параметрів клітини та середовища?
6. Як швидкість розповсюдження потенціалу дії залежить від параметрів клітини та середовища?

Лабораторна робота №4

Моделювання позаклітинних полів при поширенні потенціалу дії вздовж клітинного волокна

Мета роботи: вивчення основних механізмів виникнення позаклітинних полів, основних фізичних процесів, що супроводжують це явище, та методів розрахунку потенціалу електричного поля, який генерується при поширенні потенціалу дії вздовж клітинних волокон.

Теоретичні відомості

Поширення потенціалу дії вздовж клітинного волокна супроводжується протіканням струмів, як у поперечному (струм мембрани), так і в повздовжньому напрямку (локальні струми). Оскільки ці струми частково протікають у позаклітинному середовищі, вони можуть бути виявлені за допомогою позаклітинних електродів або навіть електродів, розташованих на поверхні тіла. Прикладом служить усім відома електрокардіограма.

Електрокардіографічні потенціали, які вимірюються на поверхні тіла, обумовлені сукупністю струмів дії великої кількості клітин тканини серця. Тому необхідно мати опис математичних співвідношень між клітинним потенціалом дії й полями в об'ємному провіднику, які пов'язані з потенціалом дії. Такі кількісні зв'язки дозволяють вивчати “обернену задачу”, що передбачає визначення характеристик функціонування збудливих клітин за даними позаклітинних вимірів. Розв'язок оберненої задачі важливий як для фундаментальних наукових досліджень, так і для клінічної діагностики.

Розглянемо питання про визначення потенціалу, який створено точковим монопольним та дипольним джерелами струму.

Нехай точкове джерело електричного струму I_0 (монополь) розміщене в однорідному й нескінченному електропровідному середовищі з питомою провідністю σ (рис. 4.1).

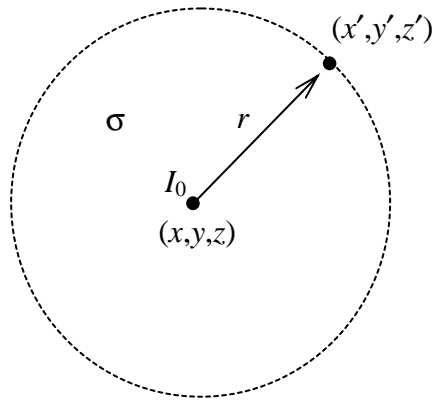


Рис. 4.1. До питання про розрахунок електричного поля, що утворюється монопольним джерелом струму

Розташування джерела у просторі визначається координатами (x, y, z) . Внаслідок однорідності середовища струм тече вздовж радіальних напрямків, причому щільність струму на кожній з концентричних сфер постійна. Внаслідок неперервності струму значення щільності струму, що перетинає сферичну поверхню радіусом r , повинно дорівнювати одній й тій же величині I_0 , поділеній на площу сфери. Враховуючи, що вектор щільності струму \vec{J} спрямований радіально, маємо

$$\vec{J} = \frac{I_0}{4\pi r^2} \vec{e}_r,$$

де \vec{e}_r – одиничний вектор, спрямований від центру до периферії й $r^2 = (x - x')^2 + (y - y')^2 + (z - z')^2$, (x', y', z') – координати розташування точки простору, у якій визначається щільність струму.

Відповідно до закону Ома $\vec{J} = \sigma \vec{E} = -\sigma \vec{\nabla} \phi$. Тоді $\vec{\nabla} \phi = -\frac{I_0}{4\pi r^2 \sigma} \vec{e}_r$.

Звідки
$$\frac{\partial \phi}{\partial r} = -\frac{I_0}{4\pi r^2 \sigma}.$$

Інтегрування останнього рівняння по r приводить до виразу для скалярного електричного потенціалу ϕ , що створюється точковим джерелом струму

$$\phi = \frac{I_0}{4\pi r \sigma}. \quad (4.1)$$

Під диполем розуміють сукупність двох точкових джерел з рівними, але протилежними за знаком значеннями струмів, розташованих гранично близько один від іншого.

Нехай джерела струму I_0 та $-I_0$ розташовані на відстані dz один від одного (рис. 4.2). Нехай відстань від точки спостереження до джерела $-I_0$ дорівнює r , а до джерела I_0 дорівнює r_1 . Тоді, використовуючи отриманий вище вираз для потенціалу, що створюється точковим джерелом струму, та теорему про суперпозицію, маємо

$$\varphi = -\frac{I_0}{4\pi\sigma} \frac{1}{r} + \frac{I_0}{4\pi\sigma} \frac{1}{r_1}.$$

Якщо відстані r і r_1 великі в порівнянні з відстанню dz , то величину r_1 можна виразити через величину r як

$$\frac{1}{r_1} = \frac{1}{r} + \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{1}{r} \right) dz$$

Тоді

$$\varphi = \frac{I_0 dz}{4\pi r \sigma} \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{1}{r} \right).$$

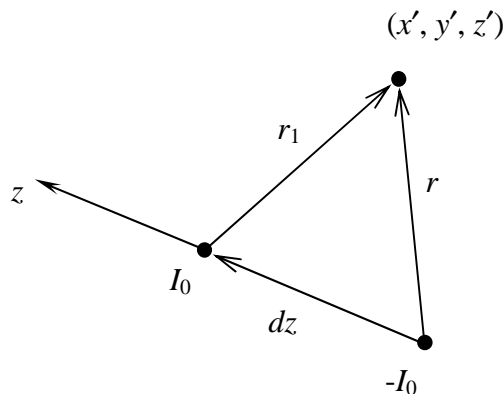


Рис. 4.2. До питання про розрахунок електричного поля, що утворюється дипольним джерелом струму

При заміні похідної за напрямком на одиничний вектор напрямку та градієнт функції одержимо

$$\varphi = \frac{I_0 dz}{4\pi r \sigma} \vec{e}_z \cdot \vec{\nabla} \left(\frac{1}{r} \right). \quad (4.2)$$

Можна показати, що

$$\vec{\nabla}\left(\frac{1}{r}\right) = -\frac{\vec{e}_r}{r^2}. \quad (4.3)$$

Тоді

$$\varphi = \frac{I_0 dz \vec{e}_z \cdot \vec{e}_r}{4\pi r^2 \sigma} = \frac{I_0 dz \cos \theta}{4\pi r^2 \sigma}, \quad (4.4)$$

де θ – кут між векторами \vec{r} та \vec{e}_z . Вектор $\vec{P} = I_0 dz \vec{e}_z$ називають моментом струмового диполя. Тоді

$$\varphi = \frac{\vec{P} \cdot \vec{e}_r}{4\pi r^2 \sigma} = \frac{|\vec{P}| \cos \theta}{4\pi r^2 \sigma}. \quad (4.5)$$

Розглянемо циліндричне волокно діаметром D , що перебуває в однорідному електропровідному середовищі великого об'єму (рис. 4.3). Припустимо, що вздовж цього волокна (у напрямку вісі z) поширюється потенціал дії. Необхідно визначити поле, що породжується в точці з координатами (x', y', z') струмами дії елемента волокна, розташованого в точці з координатами (x, y, z) .

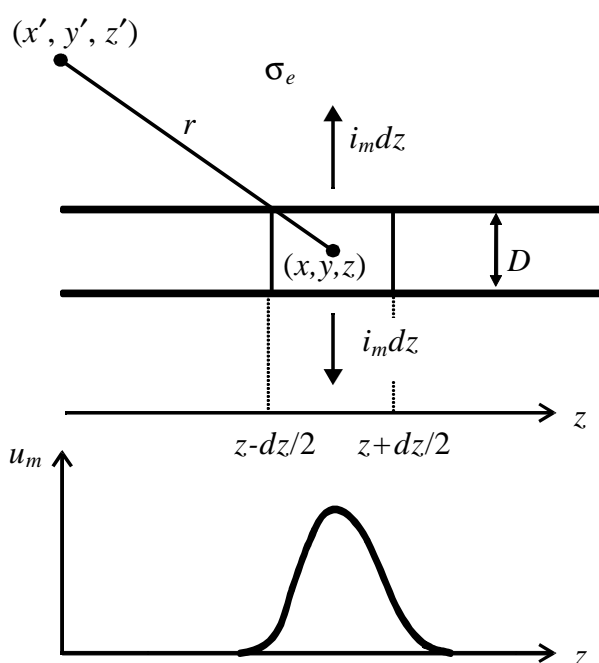


Рис. 4.3. До питання про розрахунок електричного поля, що утворюється при розповсюдженні потенціалу дії вздовж циліндричного клітинного волокна

Електричний струм витікає з цього диференційного елемента волокна у позаклітинний простір, і його можна визначити, як погонний струм мембрани (струм мембрани одиниці довжини волокна) i_m , помножений на довжину елемента волокна dz . Фактично таке елементарне джерело струму має форму кільця, але при спостереженні з відстані, що набагато перевищує діаметр цього кільця, воно, певно, має властивості точкового джерела. Тому приблизно можна вважати, що цей струм витікає з деякої точки в необмежений простір. Тоді у відповідності з (4.1) вираз для потенціалу, що є внеском даного елементарного джерела в загальний потенціал, буде мати вигляд

$$d\varphi = \frac{i_m dz}{4\pi r \sigma_e}, \quad (4.6)$$

де i_m – погонний струм мембрани, σ_e – питома провідність позаклітинного середовища.

Сумарне поле всього волокна можна знайти шляхом інтегрування по осі z , тобто додавання внесків у потенціал усіх елементарних джерел струму:

$$\varphi = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{i_m dz}{4\pi r \sigma_e}.$$

З моделі з провідним осердям випливає, що погонний струм мембрани клітини пов'язаний із другою просторовою похідною від потенціалу на мембрані співвідношенням

$$i_m = \frac{1}{r_e + r_i} \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2},$$

де $u_m = U_m - U_{m0}$ – відхилення потенціалу мембрани U_m від потенціалу спокою U_{m0} , r_e та r_i – погонні опори позаклітинного й внутрішньоклітинного середовищ.

Враховуючи, що погонні опори позаклітинного й внутрішньоклітинного середовищ пов'язані з питомими об'ємними провідностями σ_e та σ_i , а також з діаметром клітинного волокна D співвідношеннями

$$r_e = \frac{4}{\sigma_e \pi D^2}, \quad r_i = \frac{4}{\sigma_i \pi D^2},$$

одержимо наступний вираз для погонного струму мембрани:

$$i_m = \frac{\pi D^2 \sigma_e \sigma_i}{4(\sigma_e + \sigma_i)} \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}.$$

Тоді вираз для потенціалу буде мати вигляд

$$\varphi = \frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{r} \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2} dz. \quad (4.7)$$

Величину $\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}$ в останньому виразі можна розглядати як деяку функцію щільності джерел, розподілених по осі z . Дійсно, якщо провести паралель із задачею електростатики, потенціал електричного поля, що створюється нескінченим волокном з розподіленою щільністю заряду $\rho(z)$ [Кл/м], дорівнює

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \int \frac{\rho(z) dz}{r}.$$

Оскільки в електростатичній задачі величина ρ являє собою щільність розподілу заряду вздовж волокна, то другу похідну $\frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}$ аналогічно можна розглядати як функцію, пропорційну щільності розподілу джерел струму вздовж осі z . Саму ж лінійну щільність розподілу джерел струму визначають як

$$\rho_I = \frac{\pi D^2 \sigma_e \sigma_i}{4(\sigma_e + \sigma_i)} \frac{\partial^2 u_m}{\partial z^2}. \quad (4.8)$$

Цю величину часто називають щільністю одиночних (монопольних) джерел.

Перепишемо отриманий вираз для потенціалу як

$$\varphi = \frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{r} \frac{d}{dz} \left(\frac{du_m}{dz} \right) dz$$

і проінтегруємо по частинах. Тоді

$$\varphi = \frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \left[\frac{1}{r} \frac{du_m}{dz} \Big|_{-\infty}^{\infty} - \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{du_m}{dz} \frac{d}{dz} \left(\frac{1}{r} \right) dz \right] =$$

$$= -\frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{du_m}{dz} \frac{d}{dz} \left(\frac{1}{r} \right) dz = -\frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{du_m}{dz} \vec{e}_z \cdot \vec{\nabla} \left(\frac{1}{r} \right) dz. \quad (4.9)$$

Для останнього інтеграла можлива фізична інтерпретація, якщо взяти до уваги, що диполь, орієнтований у напрямку z , відповідно до (4.2) створює в навколишньому однорідному електропровідному середовищі поле, потенціал якого можна представити у вигляді

$$\varphi = \frac{\vec{P} \cdot \vec{\nabla} \left(\frac{1}{r} \right)}{4\pi\sigma_e}.$$

Як випливає з (4.9), елемент волокна dz вносить наступний внесок у сумарний потенціал

$$\varphi = -\frac{\sigma_i D^2}{16(\sigma_e + \sigma_i)} \frac{du_m}{dz} \vec{e}_z \cdot \vec{\nabla} \left(\frac{1}{r} \right) dz.$$

Отже, величину

$$\vec{\rho}_P = -\vec{e}_z \frac{\pi D^2 \sigma_e \sigma_i}{4(\sigma_e + \sigma_i)} \frac{\partial u_m}{\partial z} dz \quad (4.10)$$

можна розглядати як дипольний момент елементарного диполя. Цю величину називають лінійною щільністю дипольного моменту в осьовому напрямку.

Таким чином, потенціал, що наводиться в деякій точці позаклітинного простору, при поширенні потенціалу дії вздовж нескінченного циліндричного волокна може бути розрахований за однією з формул:

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\sigma_e} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\rho_I}{r} dz, \quad (4.11)$$

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\sigma_e} \int_{-\infty}^{+\infty} \vec{\rho}_P \cdot \vec{\nabla} \left(\frac{1}{r} \right) dz, \quad (4.12)$$

де лінійна щільність розподілу монопольних джерел струму ρ_I і лінійна щільність дипольних моментів джерел струму $\vec{\rho}_P$ розраховуються відповідно за формулами (4.8) і (4.10).

Формули (4.11) і (4.12) еквівалентні з погляду на отримання результату, однак, мають різний фізичний зміст і застосовуються при різних апроксимаціях

форми потенціалу дії для одержання аналітичного розв'язку. Так, при використанні формули (4.11) клітинне волокно представляється як сукупність одиничних (монопольних) джерел струму з щільністю розподілу ρ_l . При використанні ж формули (4.12) клітинне волокно представляється як сукупність дипольних джерел струму з щільністю розподілу $\vec{\rho}_p$. Формулу (4.11) зручніше використовувати при кусково-лінійній апроксимації форми потенціалу дії (рис. 4.4, а), у той час як формулу (4.12) – при кусково-постійній апроксимації (рис. 4.4, б). Обидві апроксимації допускають одержання аналітичного розв'язку у разі правильного вибору формули інтегрування.

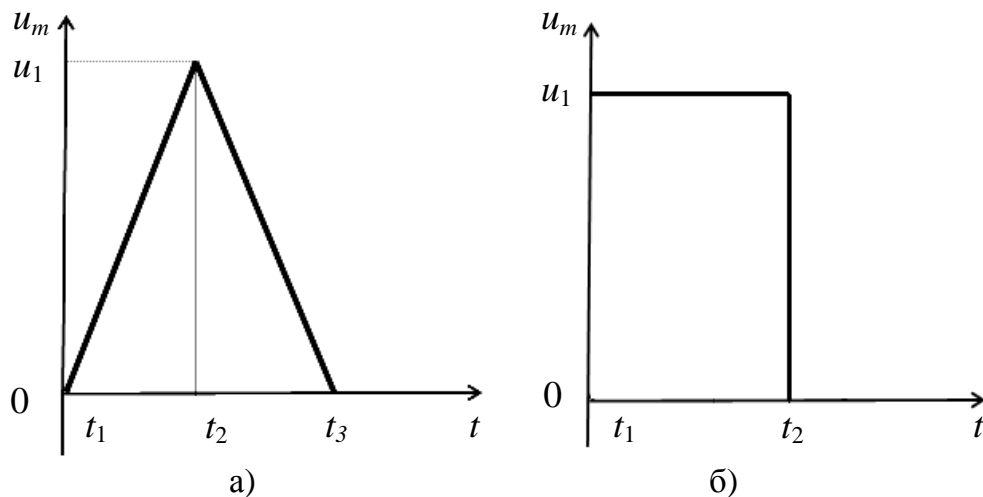


Рис. 4.4. Різні форми апроксимацій потенціалу дії при поширенні вздовж клітинного волокна

Робоче завдання

Розрахувати та побудувати графічно залежність потенціалу в точці з координатами (z', y') (рис. 4.5) від часу, якщо вздовж клітинного волокна діаметром D поширюється потенціал дії. Форма відхилення потенціалу дії від потенціалу спокою в точці $(0, 0)$ має вигляд, наведений на рис. 4.6. Прийняти, що питомі опори внутрішньо- і позаклітинного середовищ дорівнюють один одному.

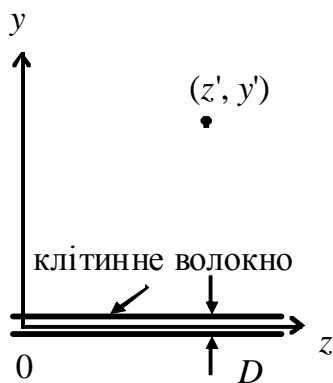


Рис. 4.5. Графічне подання координат наведеного потенціалу (z', y') при поширенні потенціалу дії вздовж клітинного волокна

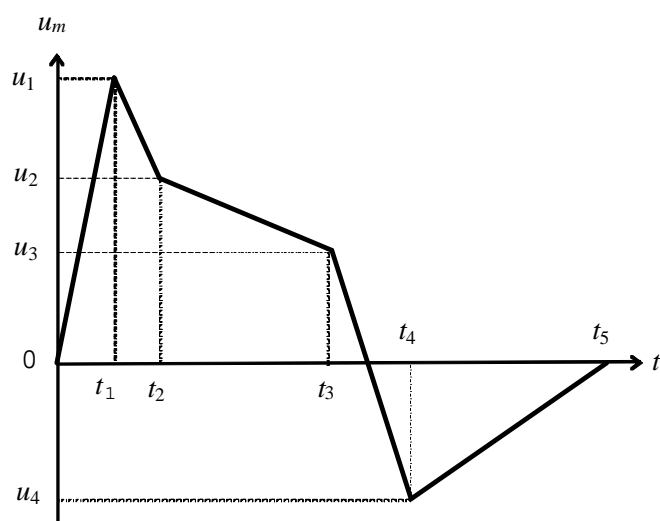


Рис. 4.6. Форма відхилення потенціалу дії від потенціалу спокою в точці з координатами $(0, 0)$

Таблиця 4.1. Варіанти завдань

№ варіанта	D , мкм	z' , см	y' , см	t_1 , мс	t_2 , мс	t_3 , мс	t_4 , мс	t_5 , мс	u_1 , мВ	u_2 , мВ	u_3 , мВ	u_4 , мВ
1	100	40	5	1	3	6	7	12	110	80	60	-30
2	70	30	10	0,5	1,5	5	6	10	100	90	80	-25
3	60	35	8	1	1,5	4	4,5	11	120	100	40	-20
4	70	30	10	0,5	1,5	5	6	10	100	90	80	-25
5	80	45	7	0,4	5	5,5	7	9	105	100	-40	-30
6	150	40	5,5	0,3	1,3	3	5	8	100	90	70	-20
7	130	35	4,5	0,4	1,5	4	5	7	115	70	40	-10
8	90	30	4	0,6	4	4,5	5	9	100	90	-20	-10
9	50	15	3	0,3	2	3	3,5	5	110	60	20	-5

Контрольні запитання

1. Потенціал електричного поля монопольного джерела струму.
2. Потенціал електричного поля дипольного джерела струму.
3. Співвідношення між локальними токами та потенціалом, що розповсюджується вздовж волокна.
4. Співвідношення між мембранним током та потенціалом, що розповсюджується вздовж волокна.
5. Дайте визначення моменту струмового диполя.
6. Оцінювання потенціалу, що наводиться при поширенні потенціалу дії вздовж циліндричного волокна, на основі лінійної щільності розподілу монопольних джерел струму.
7. Оцінювання потенціалу, що наводиться при поширенні потенціалу дії вздовж циліндричного волокна, на основі лінійної щільності дипольних моментів джерел струму.

Лабораторна робота №5

Дослідження процесів електричної активності серця

Мета роботи: вивчення процесів електричної активності серця шляхом реєстрації та аналізу електрокардіографічних сигналів.

Теоретичні відомості

Функцією серця є ритмічне нагнітання крові, що притікає з вен, в артерії. Ця функція виконується завдяки ритмічному скороченню і розслабленню м'язових волокон серця. Скорочення міокарда називають систолою, а стан розслаблення – діастолою. Систола і діастола передсердь та шлуночків становлять цикл роботи серця. Початком кожного циклу вважають систолу передсердь. Першою починає скорочуватися та частина правого передсердя, де знаходяться устя порожнистих вен. Потім хвиля скорочення охоплює обидва передсердя, які мають загальну мускулатуру. Систола передсердь при ритмі серцевих скорочень, що дорівнює 75 за хвилину, триває біля 0,1 секунди. По закінченні систоли передсердь починається систола шлуночків; передсердя в цей час перебувають у стані діастолі, що триває біля 0,7 секунди. Обидва шлуночки скорочуються одночасно, їх систола триває близько 0,3 секунди. Після цього починається діастола шлуночків, що триває близько 0,5 секунди. Наприкінці діастолі шлуночків, приблизно за 0,1 секунди до її закінчення, наступає нова систола передсердь, і починається новий цикл серцевої діяльності.

Взаємозв'язок і послідовність скорочень передсердь та шлуночків залежать від біоелектричних процесів виникнення та поширення збудження в серці. Процес збудження, що викликає скорочення серця, виникає в області устя верхньої порожнистої вени. Тут розташований синоатріальний вузол (рис. 5.1). В області синоатріального вузла розташовані пейсмекерні клітини, що здатні до самозбудження. Це означає, що після відновлення потенціалу спокою їх мембранний потенціал не залишається на постійному рівні потенціалу спокою,

а починає зростати й продовжує збільшуватися доти, доки не буде досягнутий поріг збудження, що приводить до генерації потенціалу дії. В результаті цього в синоатріальному вузлі виникає регулярна послідовність таких імпульсів. В свою чергу імпульси потенціалу дії синоатріального вузла породжують відповідну регулярну послідовність скорочень серця. Тому синоатріальний вузол називають водієм ритму серця, тобто тим осередком, у якому виникає збудження, що викликає серцеві скорочення.

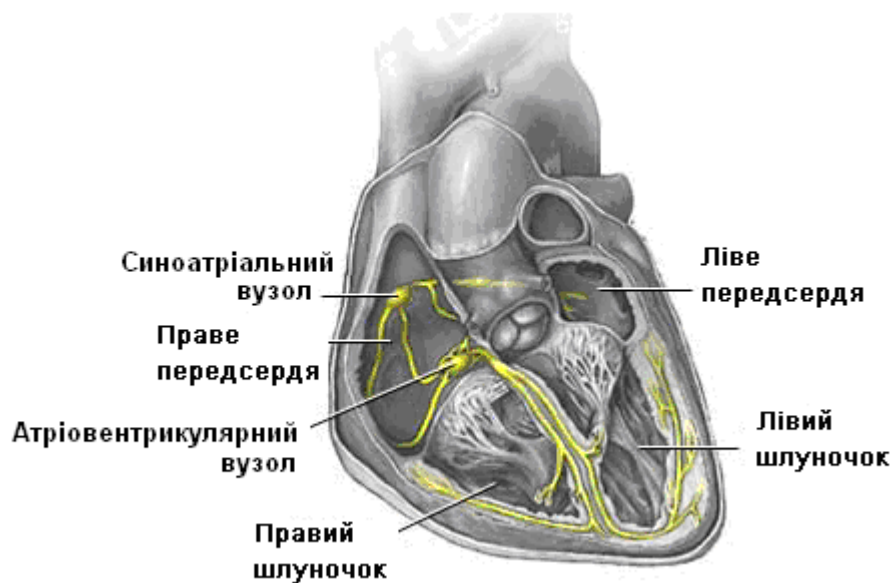


Рис. 5.1. Провідна система серця

Потенціали дії, що виникають у пейсмейкерних клітинах, збуджують сусідні клітини, які передають збудження на інші прилеглі клітини, так що в передсердях розвивається процес поширення збудження від одних клітин до інших (рис. 5.2). Збудження поширюється переважно вздовж пучків спеціалізованих волокон. Ці спеціалізовані пучки волокон відрізняються від м'язових волокон міокарда своїми фізіологічними властивостями: вони швидше проводять збудження та стійкі стосовно підвищеної концентрації іонів калію (вони збуджуються й проводять збудження при такій концентрації калію, при якій міокард передсердь втрачає збудливість).

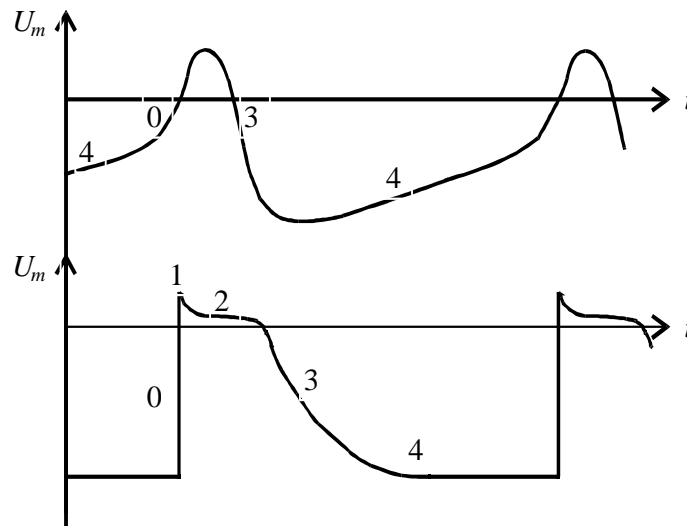


Рис. 5.2. Імпульси потенціалу дії клітини скорочувального міокарда: пейсмекерної клітини (зверху), шлуночків (знизу). Фаза 0 – активація (деполяризація), 1 – швидке відновлення (перша фаза швидкої реполяризації), 2 – плато, 3 – відновлення (друга фаза швидкої реполяризації), 4 – спокій чи повільна деполяризація

Після досягнення атріовентрикулярного вузла імпульс збудження, що поширюється вздовж спеціалізованих клітин, передається на м'яз шлуночків серця. Атріовентрикулярний вузол розташований у правому передсерді, в області міжсерцевої перегородки, поблизу сполучного кільця, що відокремлює праве передсердя від шлуночка. Оскільки передсердя відділені від шлуночків фіброзною тканиною, яка не проводить збудження, імпульс збудження може перейти на шлуночки тільки завдяки атріовентрикулярній провідниковій системі. Її роль виконує пучок Гіса, що представляє собою м'язовий місток, який проводить збудження від передсердь до шлуночків. Початкова частина цього пучка (загальна ніжка пучка Гіса) бере початок в атріовентрикулярному вузлі, входить у шлуночок по міжшлуночкової перегородці й ділиться на дві ланки (праву й ліву ніжки пучка Гіса), одна з яких іде до правого, а інша – до лівого шлуночка серця. Спеціалізована провідна тканина, з якої утворена ця система, проводить збудження дуже повільно, тому між періодами збудження передсердь і шлуночків є певна затримка. У шлуночках розгалудження провідної системи представлені широко розповсюдженою, розташованою під ендокардом (внутрішньою поверхнею стінки серця) мережею волокон

Пуркинє, звідки подальше поширення збудження відбувається в масі скорочувального міокарда завдяки передачі імпульсів збудження від кожної клітини до сусідніх клітин, що прилягають до неї. На цьому останньому етапі збудження шлуночків хвиля збудження поширюється в основному в напрямку від ендокарда до епікарда (зовнішньої поверхні стінки серця) і від верхівки до основи серця.

Імпульси мембранного потенціалу дії пейсмейкерної клітини та звичайної клітини міокарда шлуночків представлені на рис. 5.2. Потенціал дії клітини Пуркинє за своєю формою близький до потенціалу дії клітин скорочувального міокарда шлуночків, за винятком того, що має більш крутий початковий струм.

Той факт, що в скорочувальному міокарді поширення збудження від однієї клітини до іншої має неперервний характер, відомий уже давно. У цьому сенсі серце можна розглядати, як одну клітину складної форми. Однак, оскільки кожна окрема клітина міокарда має замкнену оболонку – плазматичну мембрану, явище неперервного поширення збудження вимагає з'ясування питання про механізми передачі збудження між клітинами.

Клітини серця утворюють впорядковану волокнисту структуру, причому кожна окрема клітина близька за формою до циліндра з довжиною близько 100 мкм і діаметром близько 15 мкм. Мембрани клітин мають спеціалізовані контактні ділянки, головним чином, у своїх торцевих частинах, де сусідні клітини щільно змикаються між собою. Суміжні мембрани сусідніх клітин утворюють особливі структури, що одержали назву вставних дисків. Хоча більша частина торцевої мембрани відділена від сусідньої клітини зазором шириною близько 250 мкм, є ділянки, де цей зазор є значно меншим. Передбачається, що перенос від однієї клітини до іншої іонів та електричного струму здійснюється завдяки так званим щілинним з'єднанням. Щілинне з'єднання характеризується звуженим зазором між клітинами (приблизно 30 мкм замість 250 мкм). Крім того, у вставних дисках існують міжклітинні канали, діаметр яких становить близько 20 мкм. Ними можуть переміщатися іони певного розміру з однієї клітини в іншу. Тому незважаючи на те, що

волокна являють собою багатоклітинні структури, у функціональному відношенні вони поводять себе як одиночна однорідна клітина.

Поняття про вектор (диполь) серця і вектор відведення

Внаслідок того, що в кожен момент часу періоду деполяризації і реполяризації серця потенціал в будь-якій точці тіла визначається сукупністю елементарних диполів, в грубому наближенні потенціал в цілому може бути описаний векторною сумою дипольних моментів окремих його частин. При цьому ми повністю нехтуємо розміщенням реальних джерел в просторі, так як всі дипольні елементи джерела вважаються розташованими в одній і тій же точці. В результаті джерело зводиться до одного диполя, який називається диполем серця або вектором серця. Хоча таке наближення здається досить грубим, воно часто застосовується на практиці і дає цілком задовільні результати при моделюванні електрокардіографічних процесів.

Враховуючи той фактор, що формування і зміна вихідних елементарних дипольних моментів мають відносно неперервний, плавний характер, можна припустити, що вектор серця буде змінюватися (по модулю і напрямку) досить плавно. Уявлення про серце як про електричний генератор з дипольною структурою є основоположним у клінічних методах інтерпретації електрокардіограми. Так, векторкардіографія повністю базується на оцінці зміни кривої, що описується кінцем вектора серця протягом серцевого циклу. Ця просторова крива називається векторною петлею. Вона має досить гладку форму. Векторкардіографічні прилади викреслюють векторну петлю в проекціях на координатні площини заданої системи координат. В будь-який момент часу протягом процесу деполяризації або реполяризації в серці можуть існувати одна або більше незамкнених ізохронних поверхонь збудження, і кожна така поверхня може розглядатися (принаймні наближено) як джерело у формі рівномірного дипольного шару. Елементарні диполі, що орієнтовані по нормалі до поверхні збудження, займають відносно вузьку область простору, яка відповідає товщині фронту збудження. Елементарні

дипольні джерела, які розподілені таким чином в м'язі серця, можна охарактеризувати векторною щільністю дипольного моменту:

$$\vec{J} = \frac{d\vec{P}}{dV}.$$

Тоді вектор серця \vec{H} пов'язаний з величиною \vec{J} наступним простим співвідношенням:

$$\vec{H} = \int \vec{J} dV.$$

"Дипольна гіпотеза" зводиться до припущення про те, що величина $\vec{H}(t)$ дає досить точний опис сумарної активності джерел струму серця. Обґрунтованість апроксимації залежить від відношення протяжності області джерел до точки спостереження поля. Така апроксимація, очевидно, ігнорує вплив просторового розподілу реальних джерел і повинна бути недостатньо точною, проте, з її допомогою вдається отримати дуже хороші практичні результати.

Напруга між двома електродами, розташованими на поверхні тіла – напруга відведення – залежить від розташування електродів, вектора серця і характеристик грудної клітки як неоднорідного об'ємного провідника. Внаслідок того, що дана електродинамічна система, незважаючи на її складність, є лінійною, можна розділити зазначені фактори на компоненти вектора серця і всі інші фактори. Остання група включає чинники, що характеризують вплив геометричних параметрів системи та електричної неоднорідності її структури.

Якщо задати деяке конкретне розташування диполя серця (зазвичай його розміщують в геометричному центрі серця), а також розташування електродів відведення, можна розглядати вектор серця, наприклад, як дипольний момент, що орієнтований по осі X і має одиничну абсолютну величину дипольного моменту. При цьому відведення буде вимірювати величину U_x . Аналогічний одиничний диполь, орієнтований по осі Y , створює напругу U_y , а одиничний

диполь, орієнтований по осі Z – напругу U_z . Враховуючи лінійність даної системи і принцип суперпозиції, знайдемо, що для вектора

$$\vec{H} = H_x \vec{e}_x + H_y \vec{e}_y + H_z \vec{e}_z$$

напруга відведення виражається як

$$U = H_x U_x + H_y U_y + H_z U_z.$$

Останній вираз можна трактувати як скалярний добуток вектора серця \vec{H} і вектора \vec{U} з компонентами U_x, U_y, U_z

$$U = \vec{H} \cdot \vec{U}.$$

Отриманий вираз показує залежність напруги відведення як від вектора серця, так і від іншого вектора, що відображає вплив геометричної структури та електричної неоднорідності середовища. Цей останній вектор називають вектором відведення.

Електрокардіографічні відведення

Електрокардіографія — метод графічної реєстрації змін різниці потенціалів серця, що виникають протягом процесів збудження міокарда. Різниця потенціалів, що виникає на поверхні тіла при збудженні серця, реєструється за допомогою системи електродів, закріплених на різних ділянках тіла. Перша реєстрація електрокардіосигналу була виконана В. Ейнтховеном у 1912 р. Після цього методика реєстрації ЕКГ інтенсивно вдосконалювалася.

Сучасні електрокардіографи дозволяють здійснити як одноканальний, так і багатоканальний запис ЕКГ. В останньому випадку синхронно реєструються кілька різних електрокардіографічних відведень, що значно скорочує період дослідження і дає можливість отримати більш точну інформацію про електричне поле серця. В клінічній практиці найбільш широко використовують 12 стандартних відведень ЕКГ, запис яких є обов'язковим при кожному електрокардіографічному обстеженні хворого: 3 стандартні відведення, 3 посилені однополюсні відведення від кінцівок, а також 6 грудних відведень.

Три стандартних відведення утворюють рівносторонній трикутник (трикутник Ейнтховена), вершинами якого є права і ліва рука, а також ліва нога з встановленими на них електродами (рис. 5.3, 5.4). Гіпотетична лінія, що з'єднує два електроди, які беруть участь в утворенні електрокардіографічного відведення, називається віссю відведення. Осями стандартних відведень є сторони трикутника Ейнтховена.

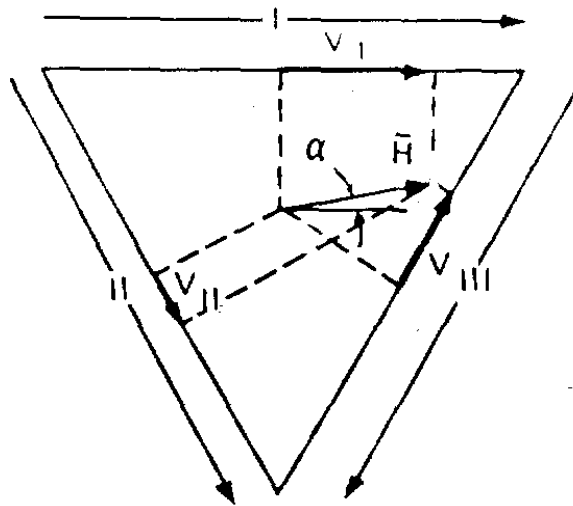


Рис. 5.3. Трикутник Ейнтховена

Вектори відведення представляються сторонами рівностороннього трикутника. Амплітуди сигналів відведень для вектора серця \vec{H} визначаються його проекціями на сторони трикутника:

$$V_I = H \cos \alpha, \quad (5.1)$$

$$V_{II} = H \cos(120^\circ - \alpha) = \left(\frac{H}{2}\right) \cos \alpha - \left(\frac{\sqrt{3}}{2}\right) H \sin \alpha, \quad (5.2)$$

$$V_{III} = H \cos(60^\circ - \alpha) = \left(-\frac{H}{2}\right) \cos \alpha - \left(\frac{\sqrt{3}}{2}\right) H \sin \alpha, \quad (5.3)$$

де α – кут, утворений вектором серця \vec{H} і горизонтальною віссю.

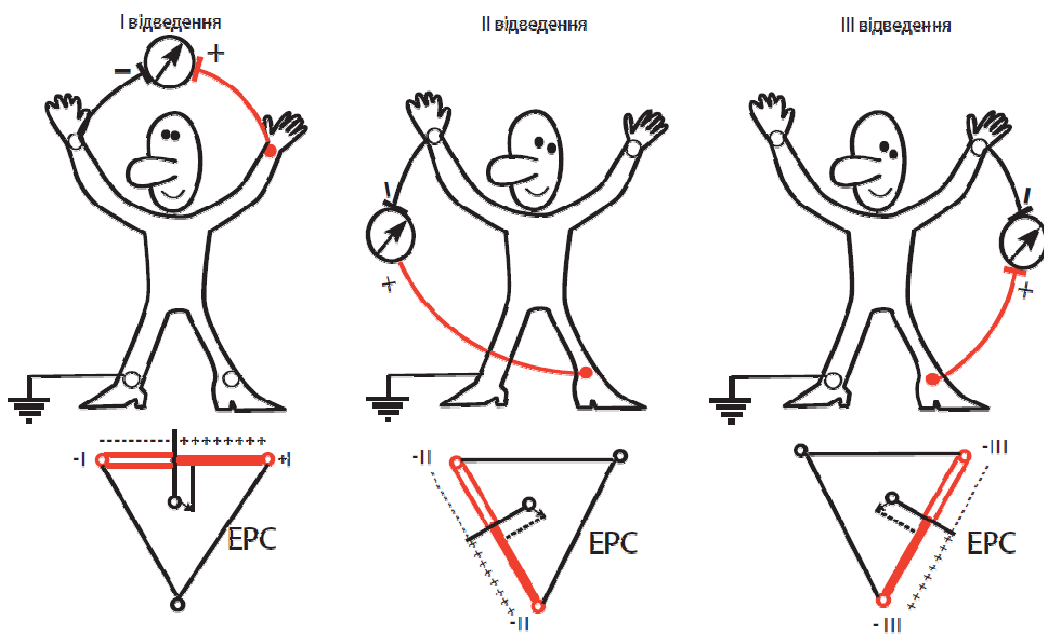


Рис. 5.4. Формування стандартних відведень від кінцівок

Перпендикуляри, проведені з геометричного центра серця до осі кожного стандартного відведення, ділять кожну вісь на дві рівні частини. Позитивна частина звернена у бік позитивного (активного) електрода відведення, а негативна — до негативного електрода. Якщо електрорушійна сила (ЕРС) серця в якийсь момент серцевого циклу проектується на позитивну частину осі відведення, на ЕКГ записується позитивне відхилення, а якщо на негативну — на ЕКГ реєструються негативні відхилення. Для запису цих відведень електроди встановлюють на правій і лівій руках, а також лівій нозі. Ці електроди попарно підключаються до електрокардіографа для реєстрації кожного з трьох стандартних відведень. Стандартні відведення від кінцівок реєструють попарно, підключаючи електроди: I відведення — ліва (+) і права (-) рука; II відведення — ліва нога (+) і права рука (-); III відведення — ліва нога (+) і ліва рука (-). Четвертий електрод встановлюється на правій нозі для підключення заземлюючого проводу. Знаками «+» і «-» на рис. 5.4 позначене відповідне підключення електродів до позитивного або негативного полюса гальванометра, тобто зазначений позитивний і негативний полюс кожного відведення.

Посилені відведення від кінцівок були запропоновані Гольдбергером у 1942 р. Вони реєструють різницю потенціалів між однією з кінцівок, на якій встановлений активний позитивний електрод цього відведення (права рука, ліва рука або нога) і середнім потенціалом двох інших кінцівок. Як негативний електрод у цих відведеннях використовують так званий об'єднаний електрод Гольдбергера, що утворюється при з'єднанні двох кінцівок через додатковий опір. Таким чином, aVR — це посилене відведення від правої руки; aVL — посилене відведення від лівої руки; aVF — посилене відведення від лівої ноги (рис. 5.5). Позначення посилених відведень від кінцівок походить від перших букв англійських слів: «a» — augmented (посилений); «V» — voltage (потенціал); «R» — right (правий); «L» — left (лівий); «F» — foot (нога).

Грудні однополюсні відведення, запропоновані Wilson у 1934 р., реєструють різницю потенціалів між активним позитивним електродом, встановленим у певних точках на поверхні грудної клітки і негативним об'єднаним електродом Вільсона. Цей електрод утворюється при з'єднанні через додаткові опори трьох кінцівок (правої і лівої руки, а також лівої ноги), об'єднаний потенціал яких близький до нуля (близько 0,2 мВ).

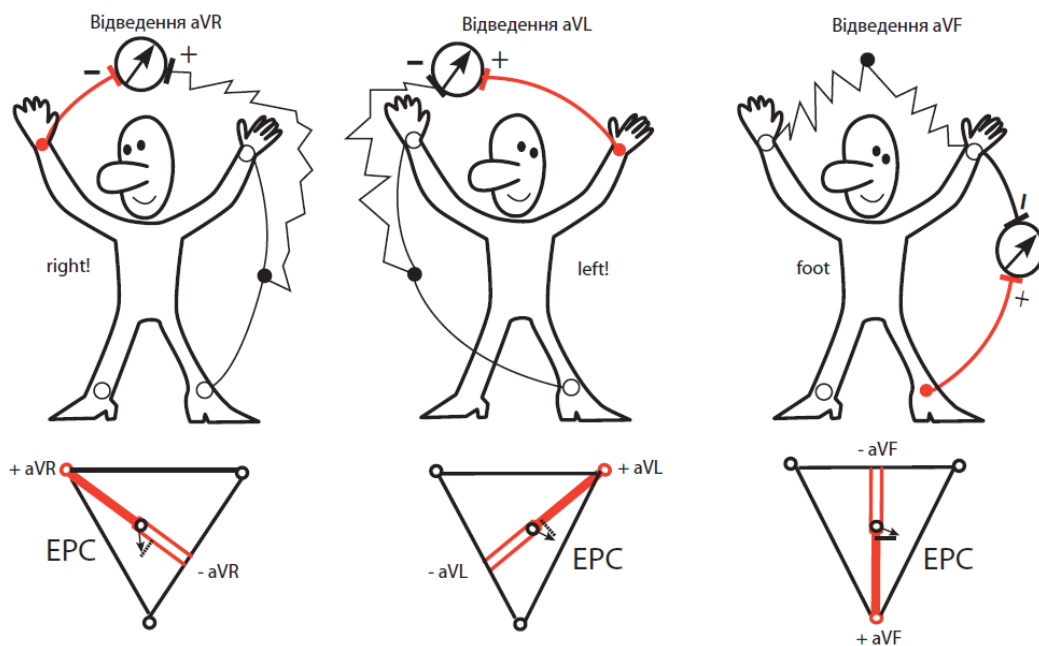


Рис. 5.5. Формування трьох посилених відведень від кінцівок

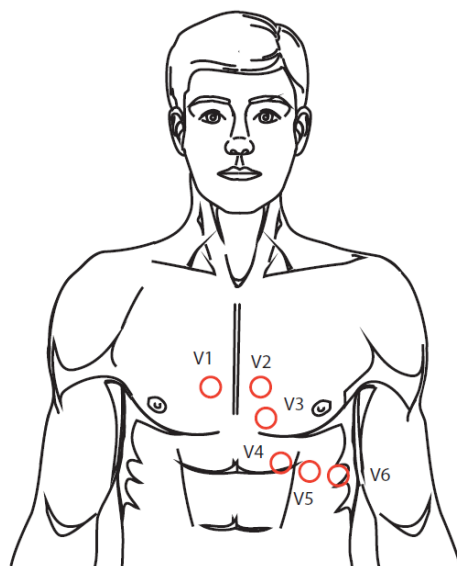


Рис. 5.6. Розміщення грудних електродів

Для запису ЕКГ використовують 6 загальноприйнятих позицій активного електрода на передній і боковій поверхні грудної клітки, які в поєднанні з об'єднаним електродом Вільсона утворюють 6 грудних відведень (рис. 5.6): відведення V1 — у четвертому міжребер'ї по правому краю грудини; відведення V2 — у четвертому міжребер'ї по лівому краю грудини; відведення V3 — між позиціями V2 і V4, приблизно на рівні четвертого ребра по лівій парастернальній лінії; відведення V4 — у п'ятому міжребер'ї по лівій серединно-ключичній лінії; відведення V5 — на тім же рівні по горизонталі, що й V4, по лівій передній пахвовій лінії; відведення V6 — по лівій середній пахвовій лінії на тому ж рівні по горизонталі, що й електроди відведень V4 і V5.

Таким чином, найбільш широке застосування отримали 12 електрокардіографічних відведень (3 стандартних, 3 посилені однополюсних відведення від кінцівок та 6 грудних). Електрокардіографічні відхилення у кожному з них відображають сумарну ЕРС усього серця, тобто є результатом одночасного впливу на це відведення змінюючого електричного потенціалу у лівих і правих відділах серця, у передній і задній стінці шлуночків, у верхівці та основі серця.

Техніка реєстрації ЕКГ

ЕКГ реєструють у спеціальному приміщенні, віддаленому від можливих джерел електричних перешкод. Запис ЕКГ проводиться зазвичай в положенні лежачи на спині, що дозволяє досягти максимального розслаблення м'язів.

На внутрішню поверхню гомілок і передпліч у нижній їхній третині накладають 4 пластинчастих електроди, а на груди встановлюють один або кілька (при багатоканальному запису) грудних електродів. Для поліпшення якості ЕКГ і зменшення кількості наведених струмів необхідно забезпечити гарний контакт електродів зі шкірою. Для цього необхідно: 1) попередньо знежирити шкіру спиртом у місцях накладання електродів; 2) при значній волосистості шкіри змочити місця накладення електродів мильним розчином; 3) використати електродну пасту або рясно змочувати шкіру в місцях накладання електродів 5–10% розчином хлориду натрію.

До кожного електрода, установленого на кінцівках або на поверхні грудної клітки, приєднують провід, що йде від електрокардіографа і маркірований певними кольорами. Загальноприйнятими є такі маркування входних проводів: права рука — червоний колір; ліва рука — жовтий; ліва нога — зелений, права нога (заземлення пацієнта) — чорний; грудний електрод — білий. При наявності 6-канального електрокардіографа, що дозволяє одночасно зареєструвати ЕКГ в 6 грудних відведеннях, до електрода V1 підключають провід, що має червоне забарвлення на наконечнику; до електрода V2 — жовте, V3 — зелене, V4 — коричневе, V5 — чорне і V6 — синє або фіолетове.

Основні елементи стандартної ЕКГ

Типова зміна сигналу відведення в часі ілюструється на рис. 5.7. На електрокардіограмі в кожному серцевому циклі розрізняють зубці *P*, *Q*, *R*, *S* і *T*.

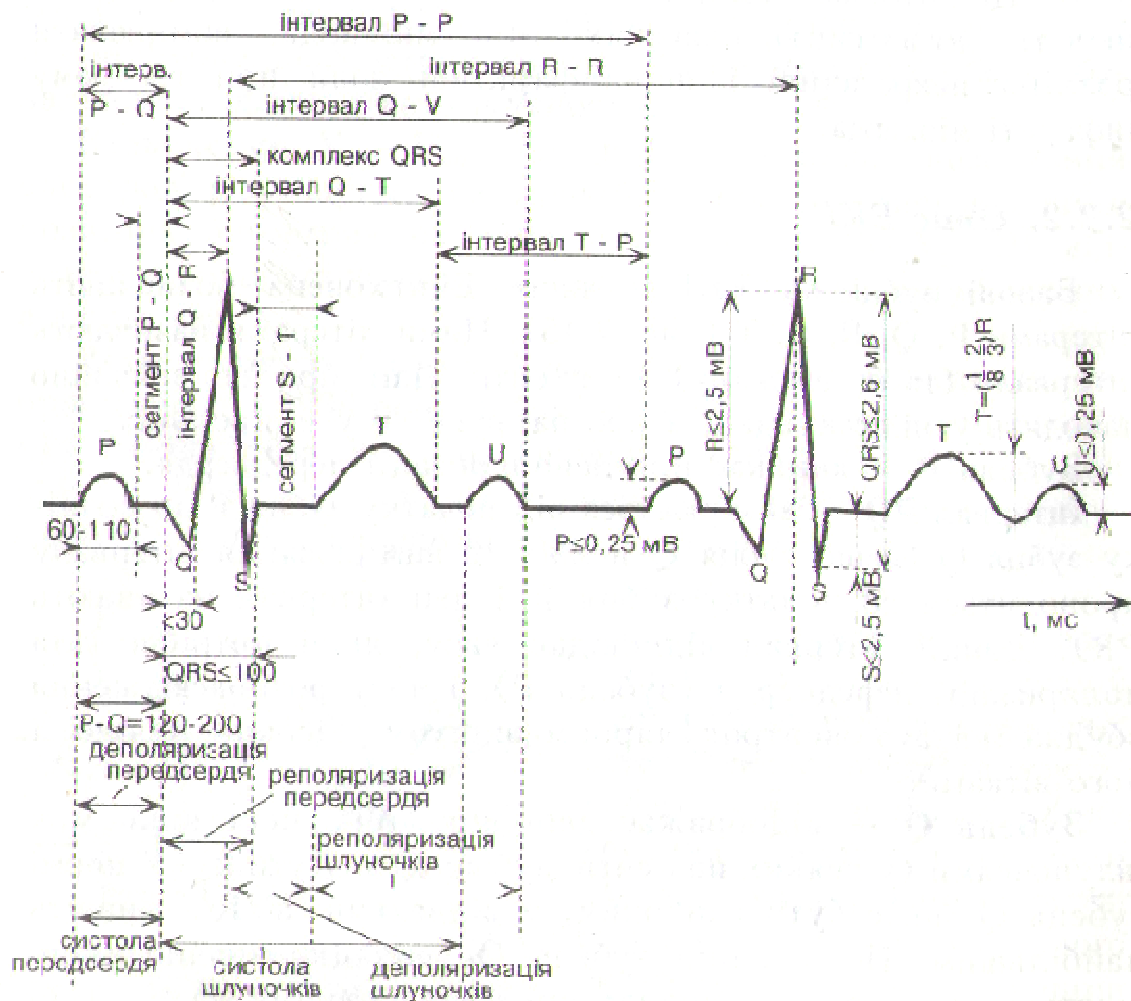


Рис. 5.7. Основні елементи стандартної ЕКГ

Зубець P відображає процес деполяризації правого і лівого передсердь. У нормі у фронтальній площині середній результуючий вектор деполяризації передсердь розміщений майже паралельно осі II стандартного відведення і проектується на позитивні частини осей відведень II, aVF, I та III. Тому в цих відведеннях зазвичай реєструється позитивний зубець P , що має максимальну амплітуду в I та II відведеннях.

Шлуночковий комплекс $QRST$ відображає складний процес поширення (комплекс QRS) і згасання (сегмент $RS-T$ і зубець T) збудження у міокарді шлуночків.

У більшості ЕКГ-відведень формування зубця Q зумовлене початковим моментним вектором деполяризації міжшлуночкової перегородки, що триває до 0,03 с. У нормі зубець Q може бути зареєстрований у всіх стандартних і

посилених однополюсних відведеннях від кінцівок і у грудних відведеннях V4 – V6. Амплітуда нормального зубця Q у всіх відведеннях, крім aVR, не перевищує $\frac{1}{4}$ висоти зубця R , а його тривалість — 0,03 с.

У всіх відведеннях від кінцівок, за винятком aVR, формуються високі зубці R , причому при нормальному анатомічному положенні серця в грудній клітці зубець R у відведенні II має максимальну амплітуду.

Зубець T відображає процес швидкої кінцевої реполяризації міокарда шлуночків (фаза 3 трансмембранного потенціалу дії). У нормі сумарний результуючий вектор шлуночкової реполяризації зазвичай має майже такий же напрямок, як і середній вектор деполаризації шлуночків. Тому в більшості відведень, де реєструється високий зубець R , зубець T має позитивне значення, проектуючись на позитивні частини осей електрокардіографічних відведень.

Іноді на ЕКГ, особливо в правих грудних відведеннях, відразу після зубця T реєструється невеликий позитивний зубець U . Є припущення, що зубець U відповідає періоду короткочасного підвищення збудливості міокарда шлуночків.

Амплітуда і співвідношення позитивних (R) і негативних зубців (Q і S) у різних відведеннях багато в чому залежать від поворотів електричної осі серця.

Робоче завдання

1. Зареєструвати ЕКГ протягом 5-ти хвилин за допомогою 3-х стандартних відведень.
2. Проаналізувати отримані електрокардіосигнали, порівняти з нормою.
3. Знайти значення $R-R$ інтервалів протягом 5-ти хвилин та значення миттєвих частот серцевих скорочень. Розрахувати значення середньої частоти серцевих скорочень.
4. Згідно рисунку 5.7, на якому наведено основні елементи стандартної електрокардіограми, знайти амплітудні та часові параметри одного з зареєстрованих кардіоциклів.

5. Використовуючи значення електрокардіосигналів 3-х стандартних відведень, для одного кардіоциклу знайти значення вектора серця \vec{H} .

Контрольні запитання:

1. Які функції властиві серцю?
2. Провідна система серця.
3. Принцип реєстрації ЕКГ.
4. Генезис зубців ЕКГ.
5. Основні діагностичні параметри ЕКГ.
6. Зубці ЕКГ, їх амплітуда, тривалість.
7. Назвіть зубець на стандартній електрокардіограмі, який відображає процес деполяризації передсердь.
8. Який процес (деполяризації чи реполяризації шлуночків) відображає зубець T на ЕКГ?
9. Нормальний серцевий ритм і порушення ритму серця.
10. Шуми ЕКГ, шляхи їх зниження.
11. Назвіть три стандартні відведення (за Ейнтховеном) для реєстрації електрокардіограми.
12. Співвідношення між вектором серця та його проекціями в 3-х стандартних відведеннях.
13. Маркування електродів.
14. Які алгоритми цифрової обробки сигналів використовуються для ЕКГ? З якою метою?

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Плонси Р. Биоэлектричество. Количественный подход / Р. Плонси, Р. Барр; пер. с англ. Ю. С. Левик, К. Е. Попов, Л. И. Титомир. — М.: Мир, 1991. — 366 с.
2. Романовский Ю.М., Степанов Н.В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975.
3. Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978.
4. Антонов В.Ф., Черныш А.М, Пасечник В.И и др. Биофизика: Учеб. для студ. высш. учеб. заведений. — М.: Гуманит. изд. Центр ВЛАДОС. — 1999. — 288 с.
5. Волькенштейн М.В. Общая биофизика. — М.: Наука. — 1978. — 593 с.
6. Кузьмінський Є. В. Біофізика / Є. В. Кузьмінський, Н. Б. Голуб. — К.: Комп'ютерпрес, 2007. — 421 с.
7. Ремизов А. Н. Медицинская и биологическая физика / А. Н. Ремизов, А. Г. Максина, А. Я. Потапенко. — М.: Дрофа, 2003.— 560 с.
8. Руководство по кардиологии / [под ред. В. Н. Коваленко]. — К.: Морион, 2008. — 1404 с.
9. Зайченко К. В. Съём и обработка биоэлектрических сигналов / К. В. Зайченко, О. О. Жаринов, А. Н. Кулин. — СПб.: РИО ГУАП, 2001. — 140 с.
10. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. — СПб: Питер, 2000. — 256 с.
11. Абакумов В. Г. Біомедичні сигнали. Генезис, обробка, моніторинг / В. Г. Абакумов, О. І. Рибін, Й. Сватош. — Київ: Нора-принт, 2003. — 426 с.
12. Рангайян Р.М. Анализ биомедицинских сигналов. Практический подход / Р. М. Рангайян; пер. с англ. под ред. А. П. Немирко. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. — 440 с.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
<i>Лабораторна робота № 1. Моделювання потенціалу спокою мембрани клітини.....</i>	<i>4</i>
<i>Лабораторна робота № 2. Моделювання потенціалу дії біологічної мембрани.....</i>	<i>19</i>
<i>Лабораторна робота № 3. Моделювання процесів поширення потенціалу дії вздовж біологічної мембрани.....</i>	<i>32</i>
<i>Лабораторна робота № 4. Моделювання позаклітинних полів при поширенні потенціалу дії вздовж клітинного волокна.....</i>	<i>49</i>
<i>Лабораторна робота № 5. Дослідження процесів електричної активності серця.....</i>	<i>59</i>
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	74